

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Neukölln
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)
und aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit
EURATOM, München
(Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

Untersuchungen zur Differenzierung von
aktiven und inaktiven Krankheitsphasen
bei Lymphosarkom, Retothelsarkom und
Morbus Hodgkin mit
Phytohaemagglutinin-stimulierten
Lymphozytenkulturen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Roswitha Kötter, geb. Metzke
aus Berlin

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Neukölln
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. Holldack)
und aus dem Institut für Haematologie der GSF, Assoziation mit
EURATOM, München
(Leiter: Prof. Dr. W. Stich)

**Untersuchungen zur Differenzierung von
aktiven und inaktiven Krankheitsphasen
bei Lymphosarkom, Retothelsarkom und
Morbus Hodgkin mit
Phytohaemagglutinin-stimulierten
Lymphozytenkulturen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Roswitha Kötter, geb. Metzke
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. I. Boll

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Götz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. 6. 1973

I N H A L T

I.	EINLEITUNG	S. 1
II.	METHODIK	12
III.	ERGEBNISSE	23
	A. Einzelwerte der durch Phytohaemagglutinin stimulierten Lymphozytenkulturen	23
	B. Mittelwerte der durch Phytohaemagglutinin stimulierten Lymphozytenkulturen	27
	C. Signifikanzberechnungen	35
	D. Kulturen ohne Wachstum	36
	E. Mitoseaktivität	37
	F. Therapieeinfluß auf die Transformationsrate	39
IV.	DISKUSSION	40
	A. Bemerkungen zur eigenen Methodik und Auswertung	40
	B. Besprechung der Ergebnisse	42
V.	ZUSAMMENFASSUNG	57
VI.	LITERATUR	59
VII.	ANHANG	75

I. EINLEITUNG

Die Krankheitsbilder des Lymphosarkoms, Retothelsarkoms und der Lymphogranulomatose werden üblicherweise durch histologische, zytologische und klinische Untersuchungen festgestellt. Neben der Klassifizierung der Erkrankung des lymphatischen Systems ist es für den Einzelfall besonders wichtig, etwas über den Aktivitätsgrad und die Ausbreitung der Erkrankung aussagen zu können, weil sich hiernach das therapeutische Vorgehen richtet. Remission (inaktive Phase) und Rezidiv (aktive, progressive Phase) kennzeichnen den Aktivitätsgrad; die Ausbreitung im Körper wird durch Stadien unterteilt.

Die heute allgemein gültige Stadieneinteilung für die Lymphogranulomatose wurde vom Internationalen Symposium über Morbus Hodgkin in Rye, New York, 1965 (ROSENBERG 1966) vorgeschlagen. Entsprechende Einteilungen für das Lymphosarkom und das Retothelsarkom liegen u.a. von PETERS et al. (1968) und ROSENBERG und KAPLAN (1970) vor. Hier wird die Ausbreitung der Erkrankung in die Stadien I bis

IV unterteilt und das Fehlen oder Auftreten von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Pruritus und Nachtschweiß mit den Untergruppen A und B angegeben.

Bei der Definition des Rezidivs werden neben übereinstimmenden Merkmalen für alle drei Krankheitsbilder, nämlich dem Auftreten von Lymphomen oder extranodulären Herden, krankheitsspezifische Kennzeichen berücksichtigt. So ist das Rezidiv einer Lympho-granulomatose nach KLIMA und GÖTT (1969) und BEGEMANN (1970) gekennzeichnet durch Allgemeinsymptome (wie z.B. Pruritus, Fieber und nächtliche Schweißausbrüche), ferner durch Wachstum der Lymphknoten und Infiltrationen von Milz, Leber und anderen Organen. Im Blutbild kommt es in 80% der Fälle zu einer absoluten Lymphozytopenie und Monozytose (KLIMA und GÖTT (1969)), einer Leukozytose mit Linksverschiebung, seltener (in 10%) zu einer Leukopenie. Die Eosinophilenzahlen sind nur in 24% erhöht, bei Leukopenie fehlen sie. Die Milz- und Knochenmarksinfiltration führt zu einer Anämie und Thrombozytopenie. Die Aktivität der alkalischen Leukozytenphosphatase steigt im Rezidiv an (KEISER und ALSLEBEN (1963), FLURY und WEGEMANN (1964), SCHUMACHER (1964), FISCHER und ROUX (1969)). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit

(BSG) ist erhöht. Zahlreiche blutchemische Werte ändern sich beim Fortschreiten der Erkrankung.

Bei einem Absinken des Gesamteiweißgehaltes im Serum und einer Verminderung der Albuminfraktion steigen die relativen Anteile der α_1 -, α_2 -, β - und seltener der γ -Globulinfraktion an (KLIMA et al. (1962)). Das Haptoglobin (FISCHER und ROUX (1969), das Fibrinogen (SCHULZ (1953), CROIZAT et al. (1958) und BERNARD et al. (1964)) und das C-reaktive Protein (WOOD et al. (1958)) sind im Serum vermehrt.

Immunreaktionen vom verzögerten Typ sind abgeschwächt, wie Hautteste und Hauttransplantate erkennen lassen (MILLER et al. (1961), AISENBERG (1966), SCHEURLIN (1968) und SOKAL und AUNGST (1969)).

Beim Rezidiv des Lymphosarkoms wie auch des Retothelsarkoms treten nach PATRASSI (1963) und BEGEMANN (1970) keine ausgeprägten Allgemeinsymptome auf. Hier sind neben dem Befall des lymphoreticulären Gewebes ebenfalls Blutbildveränderungen charakteristisch. Neben einer Leukozytose (JACKSON und PARKER (1947)) kommt es durch Zerstörung des lymphatischen Gewebes zu einer Lymphozytopenie und bei Knochenmarksbefall auch zu einer Thrombozyto-

penie und Anämie.

In der Elektrophorese sind das Gesamteiweiß und der relative Albumingehalt des Blutes erniedrigt, während die α_2 - und die γ -Globulinfraktion vergrößert sind (SCHUMANN (1963)). Die BSG ist mittelgradig beschleunigt und erreicht nur bei leukämischen Formen maximale Werte. Die zelluläre Immunität ist wie beim Morbus Hodgkin abgeschwächt (SOKAL und PRIMIKIROS (1961), KOHOUT (1967), LIBANSKY (1968)). Darüberhinaus ist die Bildung humoraler Antikörper gestört (TEITELBAUM et al. (1959)).

Die Definition der Vollremission wird für das Lymphosarkom, das Retothelsarkom und die Lymphogranulomatose in der Literatur einheitlich angegeben. So verstehen z.B. ROSENBERG et al. (1960), FISCHER und ROUX (1969), MUSSHOF et al. (1969), OBRECHT et al. (1969), SCHULZ et al. (1969), BEGEMANN (1970) und HAVEMANN et al. (1970) darunter eine völlige Rückbildung von Lymphomen und extranodulären Herden und normale blutchemische Befunde. Das entspricht in dem Rye-Schema einem Ausbreitungsstadium OA.

Die Beurteilung der Krankheitsaktivität wird oft dadurch erschwert, daß im Einzelfall nicht alle an-

gegebenen Veränderungen eintreten und daß die Blutbild- und blutchemischen Veränderungen gleichzeitig auch durch andere Einflüsse als die vorliegende lymphoretikuläre Erkrankung hervorgerufen sein können. Besonders, wenn Lymphome weder klinisch noch röntgenologisch durch eine Lymphographie nachzuweisen sind, ist man auf zuverlässige Kriterien zur klinischen Verlaufskontrolle angewiesen.

Während SCHULZ et al. (1969) sich in diesen Fällen nach den subjektiven Symptomen, der BSG, Elektrophorese und dem C-reaktiven Protein richten, sehen FISCHER und ROUX (1969) eine stärkere Abhängigkeit des klinischen Verlaufs vom Fibrinogen, Haptoglobin und der alkalischen Leukozytenphosphataseaktivität.

So werden die Übergangsstadien von der Remission in ein Rezidiv unterschiedlich definiert. Nach SCHULZ et al. (1969) beginnt die Teilremission bei einem erneuten Auftreten von Lymphomen oder einer konstanten BSG-Beschleunigung auf über 25mm n.W. in der 1.Stunde. Die Autoren grenzen zwischen Teilremission und Rezidiv noch einen Zustand ab, der durch das Auftreten der klinischen Form B und eine konstante BSG-Beschleunigung auf über 50mm in der 1.Stundege-

kennzeichnet ist. Dagegen wird von der Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (OBRECHT (1969)) für die Teilremission gefordert, daß die Erkrankung nicht fortschreitet und die Krankheitszeichen nicht völlig verschwunden sind.

In neuerer Zeit wird auch das immunologische Verhalten zur Beurteilung der Krankheitsaktivität herangezogen. Es ließ sich nämlich zeigen, daß bei den hier abgehandelten Tumoren des lymphatischen Systems eine Störung der zellvermittelten Immunität auftritt (SOKAL und PRIMIKIROS (1961), AISENBERG (1966), LIBANSKY (1968)).

Normalerweise transformieren sich in der Lymphopoese in vivo kleine Lymphozyten nach Antigenkontakt zu Immunoblasten (STOBBE und HEINE (1969)). In Lymphozytenkulturen kann man einen ähnlichen Vorgang nach Stimulierung mit verschiedenen Agentien beobachten. Die spezifische Stimulierung der Lymphozyten, z.B. mit Tuberculin (COOPER und RUBIN (1965)) oder Pilzantigenen (GÖTZ (1968)), setzt eine vorherige Sensibilisierung des Organismus gegen dieses Antigen voraus. Dagegen ist die unspezifische Stimulierung, z.B. mit Phytohaemagglutinin (NOWELL (1960)), dem wirkungsvollsten aller Agentien, grundsätzlich bei

allen Menschen möglich, sofern ihre Lymphozyten funktionstüchtig sind (HEINE und STOBBE (1967)).

Man sollte also erwarten, daß bei verminderter zellgebundener Immunität, wie sie bei den Erkrankungen des lymphatischen Systems auftritt, die Lymphozytentransformationsrate in den Phytohaemagglutinininkulturen abnimmt (siehe dazu AMBS (1969) und die Monographien von ASTALDI et al. (1971) und LING et al. (1971)). Für die einzelnen Krankheitsbilder werden in Abhängigkeit von den klinischen Daten unterschiedlich starke Phytohaemagglutinin-kulturen beschrieben.

Beim Lymphosarkom beobachteten TRUBOWITZ et al. (1966) in dreitägigen Phytohaemagglutinin-Kulturen von 5 Patienten normale Stimulationseffekte sowohl im Rezidiv als auch in Remission. Die von SCHEURLIN et al. (1968) untersuchten 4 Fälle zeigten auch bei fünftägiger Kultur eine geringere Reaktion auf Phytohaemagglutinin als Gesunde. Hier rief eine vorausgegangene Therapie bei langer Krankheitsdauer offenbar die stärkste Depression der Blastenbildung hervor, während Alter des Patienten sowie die Serum-eiweißwerte ohne Einfluß auf die Kultur blieben. Eine klinische Einteilung nach der Aktivität der

Erkrankung geht aus dieser Arbeit nicht hervor.

PAPAC beschrieb 1970 dreitägige Kulturen von 13 Patienten mit Lymphosarkom. Die niedrigsten Blastenprozentate traten bei Patienten in aktiven Krankheitsstadien auf, während von den drei Patienten mit normalen Transformationsraten sich nur einer im Rezidiv befand. LILLE et al. (1970) kommen anhand von 20 Fällen mit Lymphoretikulosarkom oder Morbus Hodgkin zu demselben Ergebnis, während PENTY-CROSS (1970) an 13 untersuchten Fällen mit Lymphosarkom oder Retikulumzellsarkom keine Abhängigkeit der Transformationsraten zu klinischen Daten ermitteln konnte.

Wenig ist über das Retothelsarkom bekannt. Zwei Fallbeobachtungen liegen von TRUBOWITZ et al. (1966) vor. In seinen Versuchen war die Transformation der Lymphozyten zu Blasten sowohl in der aktiven als auch in der inaktiven Krankheitsphase ebenso hoch wie in der gesunden Kontrollgruppe. PENTY-CROSS fand 1970 an einem nicht viel größeren Beobachtungsgut stark erniedrigte Transformationsraten bei ausgedehnter Therapie mit Steroiden oder Bestrahlung. LILLE et al. (1970) berichten ebenfalls von einer Abhängigkeit der Transformationsrate vom klinischen Stadium, ohne jedoch ihr eigenes Patientengut (20 Patienten mit Lymphoretikulosarkom oder Morbus Hodgkin) deutlich einzuteilen.

HERSH und OPPENHEIM sahen 1965 an 35 Patienten, daß beim Morbus Hodgkin in fortgeschrittenen klinischen Stadien sowie beim Auftreten von Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Pruritus und Nachtschweiß die Lymphozytentransformation abnimmt. Ebenso verhielten sich tuberkulinnegative Patienten, während Faktoren wie Alter, Anamneselänge, Blutgehalt an Gammaglobulin, Lymphozytenzahl und Leukozytenzahl sowie die vorausgegangene Therapie offenbar ohne Einfluß auf die Kultur waren.

Ein Jahr später beobachteten HERSH und IRVIN (1966), daß von ihren 35 Patienten mit Lymphogranulomatose nur jene ebenso stark auf Phytohaemagglutinin reagierten wie Normalpersonen, die sich nach erfolgreicher Behandlung nun im Stadium 0 der Erkrankung befanden und auf Tuberkulin-Hautteste positiv reagierten.

TRUBOWITZ et al. (1966) untersuchten ebenfalls bei 13 Patienten mit Morbus Hodgkin die Abhängigkeit der Phytohaemagglutinin-Kultur von klinischen Daten. In dreitägigen Kulturen zeigten Patienten in Langzeitremission ebenso hohe Transformationsraten wie Gesunde. Asymptomatische Patienten reagierten stärker auf die Stimulation als jene mit Allgemeinsymptomen.

Eine verminderte Blastenbildung in fortgeschritte-

nen Stadien der Lymphogranulomatose wurde auch von LAWLER et al. 1967 beschrieben. Dagegen fanden HEINE und STOBBE in den Arbeiten von 1967 und 1968 an 14 untersuchten Fällen mit Morbus Hodgkin stark differierende Transformationswerte ohne Korrelation zum Krankheitsstadium, zur Aktivität des Prozesses oder zur Therapie.

SCHEURLÉN et al. (1968) untersuchten 21 Fälle dieses Krankheitsbildes in fünftägigen Kulturen. Hier ergab sich eine deutlich verminderte Reaktion bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien, die sich außerdem in schlechtem Allgemeinzustand befanden und die während einer langen Erkrankungsdauer unter hochdosierter zytostatischer Therapie standen.

Auch PLUZANSKA (1969) beobachtete eine höhere Transformationsrate in der Remission als in der progressiven Krankheitsphase. Eine ebensolche Korrelation zum Stadium wird von LILLE et al. (1970) anhand von fünftägigen Kulturen berichtet. Entsprechende Ergebnisse liegen von PAPAC (1970) und PENTY-CROSS (1970) vor, die jeweils dreitägige Kulturen von 17 bzw. 20 Patienten mit Lymphogranulomatose anfertigten. Die beiden letztgenannten Autoren sahen außerdem noch eine Abhängigkeit der Lymphozytentransformation von der Gesamtlymphozytenzahl im

Blut.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von jahrelangen Verlaufsbeobachtungen den Zusammenhang der Lymphozytentransformation in Phytohaemagglutinin-Langzeitkulturen mit dem klinischen Zustand beim Lymphosarkom, Retothelsarkom und Morbus Hodgkin zu überprüfen und die Anwendbarkeit dieses Tests für die Praxis zu beurteilen.

II. METHODIK

Aus der Vena cubiti wurde unter sterilen Kautelen mit einer 20-ml-Spritze, die zuvor mit Heparin (Liquemin-Originallösung) angefeuchtet wurde, Blut entnommen. Nach mehrstündiger Inkubation bei 37°C in einem sterilen 50-ml-Röhrchen wurde das überstehende Plasma abpipettiert und auf eine Konzentration von 2000 Leukozyten pro μ l Kulturmedium eingestellt. Dazu wurde das Plasma mit der entsprechenden Menge Eagle Medium auf 10ml aufgefüllt. Der Ansatz wurde mit 3 Tropfen Phytohaemagglutinin P der Fa. Difco sowie 5 Tropfen einer 0,9%-Kochsalzlösung versetzt, die pro 100ml 20mg Streptomycin und 100mg Ampicillin enthielt. Die Lymphozytenkultur wurde nun in 25-ml-Erlenmeyerkölbchen gegeben, wo sie eine große Gasphase hatte. Die Gefäße wurden mit Gummistopfen verschlossen und bei 37°C inkubiert.

Von diesem Original-Leukozytenansatz sowie von der Kultur wurden bis zum 9.Tag drei Proben steril entnommen und bei 60g 10Minuten zentrifugiert. Aus dem Zellsediment wurden je vier Ausstriche angefertigt und nach PAPPENHEIM gefärbt. Da die meisten Ausstriche an den ungeraden Kulturtagen vorgenommen wurden, sollen in den folgenden Ausführungen jeweils zwei Kulturtage zusammengefaßt werden. Nur die Darstellungen des 7.Kulturtages enthalten außerdem noch die selten verwertbaren Ausstriche des 9.Kulturtages.

Gleichzeitig mit jeder Kultur wurde ein Differentialblutbild angefertigt.

Vom Originalausstrich und dem Blutbild des Patienten sowie von den vier Ausstrichen desselben Kultur-tages wurden die jeweils besten Präparate ausgewertet und darin 200 intakte Zellen differenziert. Ausgezählt wurden besonders die aufgelockerten Randgebiete, indem diese mäanderförmig durch das Gesichtsfeld geschoben wurden. Dabei wurden immer alle Zellen eines Gesichtsfeldes differenziert.

Insgesamt wurden 124 Kulturen von 38 Patienten angelegt und 76 600 Zellen gezählt und differenziert.

Folgende Zellen wurden unterschieden:

- 1) Der neutrophile segmentkernige Granulozyt hat einen mindestens an einer Stelle auf ein Drittel verschmälerten Kern, der jedoch meistens in 3 - 4 Segmente unterteilt ist. Die Segmente sind durch fadenförmige Kernbrücken miteinander verbunden. Das Cytoplasma ist oxyphil mit neutrophilen Granula.
- 2) Der neutrophile stabkernige Granulozyt besitzt einen langgezogenen und hufeisenförmig gebogenen Kern von gleichmäßiger Dicke. Das Plasma entspricht dem des segmentkernigen Granulozyten.

- 3) Der basophile Segmentkernige unterscheidet sich von der unter 1) genannten Zelle durch den meist nur zweisegmentierten Kern und die groben, die ganze Zelle bedeckenden, basophilen Granula.
- 4) Der eosinophile Segmentkernige hat im Gegensatz zu den zuvor genannten Zellen zwei bis drei Kernsegmente und grobe eosinophile Granula.
- 5) Der Monozyt hat einen gelappten oder eingebuchteten Kern und zartes, lockeres Chromatin. Das Cytoplasma ist rauchblau.
- 6) Der Lymphozyt (5 - 7 μ Durchmesser) hat einen runden, selten eingebuchteten dunklen Kern mit grobscholligem, dichten Chromatin. Das Cytoplasma umgibt den Kern als schmaler, oft unvollständiger Saum. Es ist kräftig hellblau und enthält azurophile Granula.
- 7) Lymphoide Zellen übertreffen den oben beschriebenen Zelltyp an Größe. Sie haben einen vielfältig gelappten blaßvioletten Kern mit eben beginnender feiner Strukturierung des Chromatins sowie einen breiteren, meist zart basophilen Cytoplasmarand.
- 8) Der stimulierte Lymphozyt (transitional cell) ist ebenfalls größer als der Lymphozyt. Die Zellbegrenzung ist regelmäßig. Im Unterschied zu 7) besitzt diese Zelle einen plump-ovalen netzig strukturierten Kern, der sich schwächer basophil anfärbt.

Es können eben sichtbare Nukleoli vorhanden sein. Der Cytoplasmarand ist schmaler als bei 7) und basophil.

) Die Phytozellen, die auch Immunoblasten, Blasten oder Transformierte genannt werden, entsprechen morphologisch den basophilen Stammzellen des Lymphknotens (LENNERT (1961)). Die großen Kerne besitzen fein-strukturiertes Chromatin und mehrere deutliche Nukleoli. Das vakuolenreiche Cytoplasma ist kräftig basophil und hat oft kurze Fortsätze.

10) Retikuläre Zellen sind gekennzeichnet durch noch größere ovale Kerne mit bandförmig aufgeknäueltem Chromatin und dunkelblauen oder rosa Nukleoli. Das blaßblaue Cytoplasma enthält zahlreiche Vakuolen. Es ist meist unscharf begrenzt.

Nach BOLL (1958) wurden folgende Mitosephasen unterschieden:

Prophase: Die Kernmembran und die Nukleoli sind aufgelöst, das Spirem ist fest.

Frühe Metaphase : In dem jetzt lockeren Spirem sind die einzelnen Chromosomen über die alte Kern-grenze hinaus verteilt.

Späte Metaphase : Die Chromosomen haben sich zur Äquatorialplatte angeordnet, die in der Aufsicht als

Monaster erscheint. Es besteht ein doppelter Chromosomensatz.

Anaphase: Die Chromosomen weichen zu den Spindelpolen auseinander, um ein Diaster zu bilden.

Telophase: Es sind zwei getrennte Chromosomenknäule (Dispirem) entstanden. Im Protoplasma sieht man deutlich eine Einschnürung.

Rekonstruktionsphase: Das jetzt feste Dispirem ist noch ohne Kernmembran und ohne Nukleoli. Beide Tochterzellen stehen über ein dünnes Plasmafädchen miteinander in Verbindung.

Als Normalgruppe dienten 27 Kulturen von 20 Personen im Alter von 20 - 87 Jahren. Sechs waren gesunde Kollegen unserer Klinik, die anderen waren haematologisch gesunde Patienten mit folgenden Diagnosen:

- 4 mal Myocardinsuffizienz
- 4 mal Myocardinfarkt
- 3 mal Hypertonus
- 2 mal Ulcus ventriculi bzw. duodeni
- 1 mal Pankreatitis

Die 7 Patienten (40 - 79 Jahre) mit Lymphosarkom wurden anhand der Histologie der Lymphknoten-Probe-

exzision⁺ sowie der Zytologie von Sternalmark- und Lymphknotenpunktaten klassifiziert. Es handelte sich um kleinzellige Tumoren mit gleichförmigem Zellbild. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befand sich ein Patient im Stadium I der Erkrankung, zwei im Stadium II, drei im Stadium III und einer im Stadium IV. Von diesen Patienten wurden im Laufe von 3 Jahren 39 Kulturen angelegt.

Auch bei den 6 Patienten mit Retothelsarkom (54 - 81 Jahre) wurde die Diagnose durch histologische und zytologische Untersuchungen gesichert, die polymorphzellige Tumoren ergaben. Von diesen 6 Patienten gehörte einer dem Stadium I an, vier dem Stadium II und einer dem Stadium IV. Innerhalb von 3 Jahren wurden 24 Kulturen angefertigt.

Fünf Patienten im Alter von 13 bis 61 Jahren hatten eine Lymphogranulomatose, die ebenfalls durch histologische und zytologische Untersuchungen nachgewiesen wurde. Zwei Patienten befanden sich im klinischen Stadium IIA, zwei im Stadium IIB und einer im Sta-

⁺Wir danken Herrn Prof. Dr. K. Köhn, Pathologisches Institut des Städtischen Krankenhauses Neukölln, für die Befundung.

dium IIIA. Während der drei Beobachtungsjahre wurden von diesen Patienten 34 Phytohaemagglutinininkulturen angelegt.

Als Vollremission galten :

- a) subjektiv Wohlbefinden,
- b) keine Allgemeinsymptome wie Fieber, Pruritus, Nachtschweiß,
- c) keine palpablen Lymphome,
- d) Leber und Milz nicht palpabel,
- e) BSG unter 25 mm n.W. in der 1.Stunde,
- f) Blutbild und Differentialblutbild unauffällig,
- g) Elektrophorese und Fibrinogen im Blut unauffällig.

Unter einer Teilremission verstanden wir:

- a) subjektiv Wohlbefinden,
- b) keine Allgemeinsymptome,
- c) eine auf 1 anatomische Region begrenzte Lymphknoteninfiltration, die seit über 1 Monat nicht gewachsen ist,
- d) Leber und Milz nicht palpabel,
- e) BSG unter 50 mm n.W. in der 1.Stunde,
- f) Blutbild und Differentialblutbild unauffällig,
- g) Elektrophorese und Fibrinogen im Blut unauf-

fällig.

Das Rezidiv wurde definiert durch:

- a) subjektiv Beschwerden (Schmerzen, Mattigkeit, Gewichtsverlust, Atemnot, Husten, Übelkeit, Alkoholschmerz etc.),
- b) Allgemeinsymptome,
- c) Wachstum der Lymphknoten,
- d) palpabler Leber- oder Milztumor,
- e) BSG konstant über 50 mm n.W. in der 1.Stunde,
- f) Blutbildveränderungen im Sinne einer Anämie, Lymphozytopenie unter 20 rel.%, Thrombozytopenie oder Leukozytose; Linksverschiebung im Differentialblutbild,
- g) Erhöhung der α -Globulinfraktion und des Fibrinogens im Serum.

Zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung galt für alle drei untersuchten Krankheitsbilder folgende Einteilung (modifiziert nach MOORE 1971) :

Stadium I: Die Erkrankung ist auf eine anatomische Region oder zwei anatomisch benachbarte Regionen derselben Zwerchfellseite begrenzt.

Stadium II: Die Erkrankung erstreckt sich auf mehr

als zwei anatomische Regionen oder auf zwei nicht benachbarte Regionen oberhalb oder unterhalb des Zwerchfells.

Stadium III: Die Erkrankung ist oberhalb und unterhalb des Zwerchfells lokalisiert, aber auf die Lymphknoten, die Milz und den Waldeyerschen Rachenring beschränkt.

Stadium IV: Es sind auch andere Organe befallen, wie z.B. das Knochenmark, das Lungenparenchym, die Pleura, die Leber, die Knochen, die Haut, die Nieren, der Gastrointestinaltrakt oder jedes andere Gewebe oder Organ außer den Lymphknoten, der Milz oder dem Waldeyerschen Rachenring.

Für den Morbus Hodgkin werden alle Stadien weiter unterteilt in "A" (=ohne Allgemeinerscheinungen) oder "B" (=mit anderweitig unerklärbarem Fieber, Nachtschweiß oder Pruritus).

Zur statistischen Auswertung der Versuche wurde zu dem Mittelwert $\bar{x}$ der gezählten Blasten eines Kollektivs die Standardabweichung s nach der Formel

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\bar{x} \cdot \sum x)}{N-1}} \quad \text{berechnet (FUCHS$$

(1969)). Hierbei bedeutet x die beobachtete Anzahl von Blasten in einer Stichprobe, während N die Zahl aller Stichproben eines Kollektivs angibt.

Die Signifikanz der Differenz der mittleren Blastenwerte in den Ausstrichen der Patienten gegenüber den Ausstrichen Gesunder sowie der entsprechenden Differenz zwischen den inaktiven und den aktiven Krankheitsphasen wurde durch den "Studenttest" ermittelt nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{(N_1 - 1) \cdot s_1^2 + (N_2 - 1) \cdot s_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}} \cdot \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$$

Hierbei bedeutet y die beobachtete Anzahl von Blasten in einer Stichprobe eines zweiten Kollektivs und gehört zu den Werten N_2 und s_2 .

Zu jedem errechneten t kann unter Berücksichtigung der Freiheitsgrade ν (die nach

$$\nu = N_1 + N_2 - 2 \quad \text{berechnet werden)}$$

aus Tabellen die dazugehörige Wahrscheinlichkeit P

entnommen werden (DOCUMENTA GEIGY (1969)).

Bei unseren Darstellungen soll ein nicht zufallsbedingter Unterschied dann angenommen werden, wenn P kleiner als 0,01 ist.

III. ERGEBNISSE

A. Einzelwerte der durch Phytohaemagglutinin (PHA) stimulierten Lymphozytenkulturen

In unseren Blutkulturen gehen die Granulozyten und Monozyten zugrunde, so daß sie am ersten Kulturtag nur noch in sehr kleiner Anzahl vorkommen (siehe auch ASTALDI (1964), YOFFEY et al. (1965) und AMBS (1969)). So sind während der Kultivierung nur folgende Zellen nachzuweisen: Lymphozyten, stimulierte Lymphozyten und später die eigentlichen Blasten. Da die stimulierten Lymphozyten nach SCHEURLEN et al. (1968) als Übergangsformen noch zu den Lymphozyten eingeordnet werden, besteht die Gruppe der Blasten aus den Immunoblasten und den retikulären Zellen, die RENNER et al. (1969) unter dem Synonym "basophobe Knäuelzellen" als Fortentwicklung der Immunoblasten betrachten. In den Originalausstrichen, d.h. ohne Phytohaemagglutinin-Stimulierung, sowie im Blutbild wurden keine Blasten beobachtet, wohl aber vereinzelt Lymphoidzellen und stimulierte Lymphozyten.

In den folgenden Darstellungen werden die Blasten, also Immunoblasten und Retikuläre, als prozentualer Anteil an der Gesamtzellzahl auf der Ordinate angegeben, während auf der Abszisse immer die Kulturtage aufgetragen sind.

In der Abbildung 1 sind die Einzelwerte der Kulturen dargestellt, wie sie von Gesunden, Patienten mit Lymphosarkom, Retothelsarkom bzw. Morbus Hodgkin im Rezidiv und in der Remission gewonnen wurden. Dabei bedeutet jedes Kreuz die Stichprobe einer Kultur und gibt den prozentualen Anteil der Blasten auf 200 differenzierte Zellen an. Die waagerechten Linien entsprechen dem arithmetischen Mittelwert aller Stichproben eines Kulturtages.

Im Bereich der Remissionen sind die Vollremissionen durch einen zusätzlichen Kreis von den Teilremissionen hervorgehoben. Wie man sieht, verhalten sich beide Untergruppen gleich, so daß sie in den weiteren Ausführungen gemeinsam unter einem erweiterten Begriff der Remission betrachtet werden.

Wie man weiter aus der Abbildung 1 erkennen kann, transformieren sich bei den meisten Gesunden 50-90% der Lymphozyten zu Blasten mit einem Höchstwert am 3.Tag. Die Stichproben der Patientenkulturen streuen

Abbildung 1 :

Vergleich der Immunoblastenbildung in Phytohaem-agglutinininkulturen von Patienten mit Lymphosarkom, Retothelsarkom und Morbus Hodgkin mit Normalpersonen (103 Versuche). Auf der Ordinate ist der prozentuale Anteil der Blasten (=Transformierte und Retikuläre) an der Gesamtzellzahl angegeben, auf der Abszisse der Tag nach Kulturbeginn. Jedes Kreuz (+) entspricht einer Stichprobe einer Kultur und bedeutet den prozentualen Anteil der Blasten auf 200 differenzierte Zellen. Bei den Patienten in Vollremission sind die Stichproben durch zusätzliche Kreise (@) gegenüber den Teilremissionen hervorgehoben. Die horizontalen Linien geben die Mittelwerte für den jeweiligen Kulturtag an.

weiter, so daß neben meist niedrigen Transformationsraten auch ebenso hohe Werte wie bei Gesunden vorkommen.

Im Rezidiv bzw. bei frischen Erkrankungen liegen die Mittelwerte der Blastenprozente bei allen drei Erkrankungsgruppen deutlich unter denen der Gesunden. Bei der Lymphogranulomatose klettern die Mittelwerte mit zunehmender Kulturdauer, bis sie am 7.Tag die schon wieder fallenden Werte der Normalpersonen erreichen.

In der Remission werden beim Retothelsarkom und beim Morbus Hodgkin durchschnittlich höhere Blastenteile in der Kultur erreicht als beim Lymphosarkom. Beim Morbus Hodgkin entsprechen sie fast den Werten der Gesunden. Beim Lymphosarkom bewirkt die Remission keine Verbesserung der Transformationsrate.

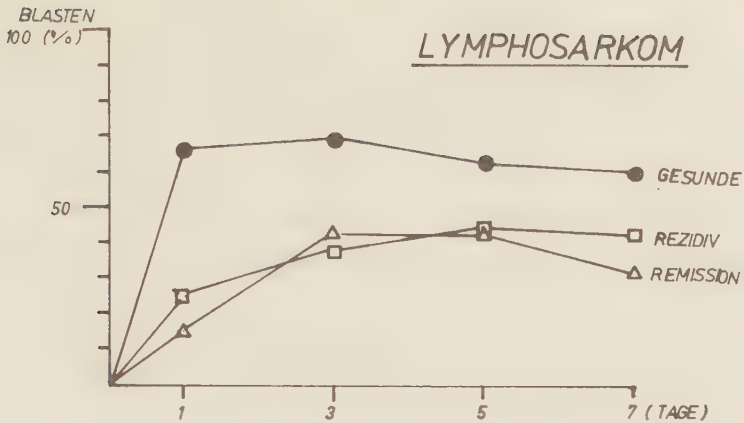


Abbildung 2 :

Vergleich der Mittelwerte der Lymphozytentransformationen von Patienten mit Lymphosarkom im Rezidiv (□) mit solchen in Remission (△) und Normalpersonen (●). Auf der Ordinate ist der Prozentsatz der Immunblasten an der Gesamtzellzahl angegeben, auf der Abszisse die Zeit nach Kulturbeginn.

B. Mittelwerte der Phytohaemagglutinin-Kulturen

In den Abbildungen 2 - 5 wurden die an den einzelnen Kulturtagen gewonnenen Mittelwerte miteinander verbunden. Es werden jeweils die Rezidiv- und Remissionskollektive einer Krankheit untereinander und mit der Normalgruppe verglichen. Zu jedem Mittelwert ist die Anzahl der zugrundeliegenden Einzelwerte

aus der Abbildung 1 ersichtlich, wobei für die Ermittlung eines Mittelwertes aus wenigen Einzelwerten die übliche Einschränkung gilt.

Bei Normalpersonen beträgt das durchschnittliche Transformationsmaximum 70% Blasten und liegt am 3. Tag.

Bei den Patienten mit Lymphosarkom erreicht die Transformationsrate während des Rezidivs erst am 5. Tag ihren Höhepunkt mit nur 44%. Während der Remission liegt das Maximum am 3. Tag und beträgt 42%.

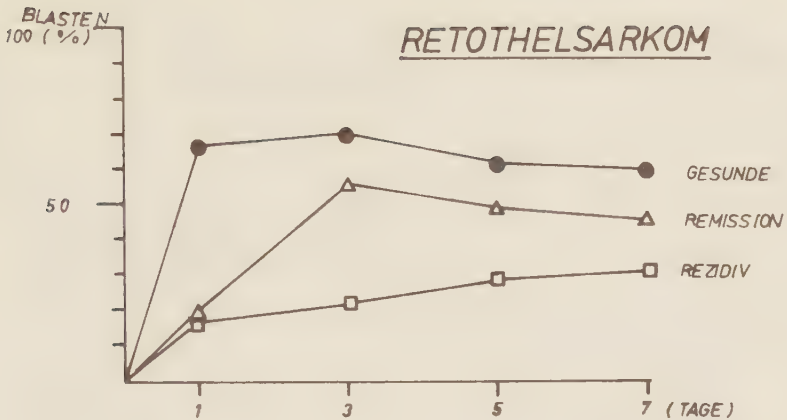


Abbildung 3 :

Vergleich der Mittelwerte der Lymphozytentransformationen von Patienten mit Retothelsarkom im Rezidiv (□) mit solchen in Remission (△) und Normalpersonen (●). Bezeichnungen der Koordinaten wie in Abb. 2.

Beim Retothelsarkom (siehe Abbildung 3) liegt im Rezidiv das Transformationsmaximum am 7. Tag mit 31% Blasten. In der Remission dagegen wird der Gipfel schon am 3. Tag erreicht mit 56% Blasten.

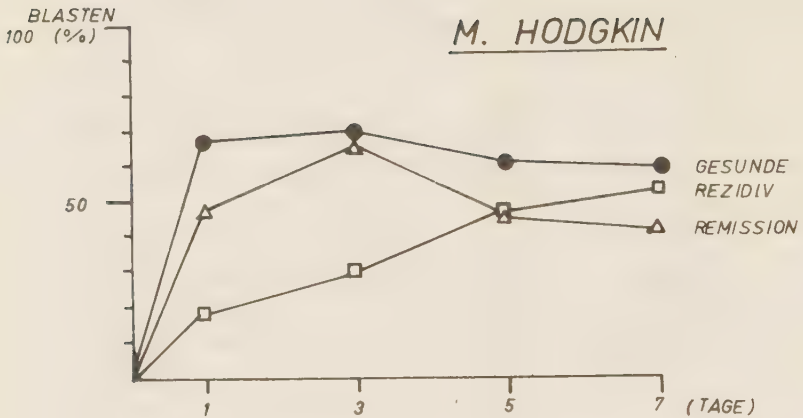


Abbildung 4 :

Vergleich der Mittelwerte der Lymphozytentransformationen von Patienten mit Lymphogranulomatose im Rezidiv (□) mit solchen in Remission (△) und Normalpersonen (●). Bezeichnung der Koordinaten wie in Abb. 2.

Beim Morbus_Hodgkin (Abbildung 4) beträgt die Transformationsrate des Rezidivs am 1. Tag nur 19%, am 3. Tag 30% und steigt zum 7. Tag bis auf 54% weiter an. In der Remission werden fast die Transformationsraten der Kontrollen erreicht mit einem Maximum von 64% am 3. Tag.

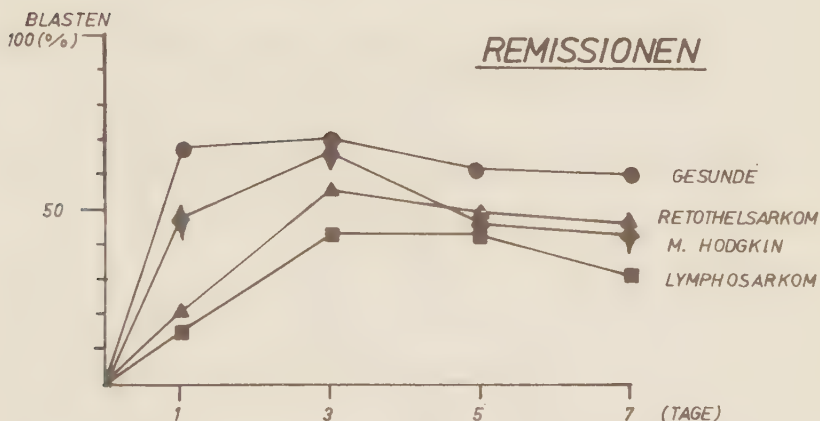


Abbildung 5 :

Vergleich der Patientenkollektive des Lymphosarkoms (■), des Retothelsarkoms (▲) und der Lymphogranulomatose (◆) mit dem Normalkollektiv (●). Ausgefüllte Symbole stellen die durchschnittlichen Remissionswerte dar, nicht ausgefüllte Symbole die Rezidivwerte. Bezeichnung der Koordinaten wie in Abb. 2.

Die Zusammenfassung aller Mittelwertkurven in der Abbildung 5 läßt erkennen, daß die Transformationsrate für Gesunde deutlich höher liegt als jene der drei beschriebenen Krankheitsbilder, wobei nur (wie die Abbildung 4 zeigt) eine Ausnahme für das Remissionsstadium der Lymphogranulomatose besteht. Hier liegt die Transformationsrate am 3. Tag bei 64% und unterscheidet sich damit nur um 6% vom gesunden Kollektiv.

Die maximalen Transformationsquoten liegen beim Retothelsarkom und beim Morbus Hodgkin in der Remission höher als bei den entsprechenden Rezidiven und werden auch schon am 3. Kulturtag erreicht, während dies für die Rezidive erst am 7. Tag zutrifft.

Tabelle 1:

Signifikanzberechnungen

Krankheits- gruppen	Kulturtag 1.Tag	3.Tag	5.Tag	7.Tag	Krankheits- gruppen
Lymphosarkom- Rezidiv	t=1,797 y=14 P>0,01	t=4,637 y=48 0,01>P	t=2,239 y=31 P>0,01	t=1,718 y=22 P>0,01	Gesunde
Remission	t=5,898 y=20 0,01>P	t=3,101 y=40 0,01>P	t=2,482 y=24 P>0,01	t=1,729 y=15 P>0,01	Gesunde
Retothelsar- kom- Rezidiv	t=5,012 y=16 0,01>P	t=6,716 y=37 0,01>P	t=2,930 y=20 0,01>P	t=1,679 y=14 P>0,01	Gesunde
Remission	t=4,590 y=17 0,01>P	t=1,677 y=33 P>0,01	t=1,075 y=19 P>0,01	t=0,679 y=13 P>0,01	Gesunde
Hodgkin- Rezidiv	t=4,867 y=16 0,01>P	t=6,478 y=42 0,01>P	t=1,230 y=24 P>0,01	t=0,486 y=19 P>0,01	Gesunde
Remission	t=0,460 y=14 P>0,01	t=0,723 y=33 P>0,01	t=1,219 y=21 P>0,01	t=0,444 y=13 P>0,01	Gesunde

Tabelle 2:

Krankheits- gruppen	1. Tag	Kulturtage 3. Tag	5. Tag	7. Tag	Krankheits- gruppen
Lymphosarkom- Rezidiv	t=0,485 y=8 P>0,01	t=0,400 y=32 P>0,01	t=0,268 y=25 P>0,01	t=0,615 y=13 P>0,01	Lymphosarkom- Remission
Retothel- sarkom- Rezidiv	t=0,191 y=7 P>0,01	t=3,244 y=14 0,01>P	t=1,239 y=9 P>0,01	t=0,548 y=3 P>0,01	Retothel- sarkom- Remission
Hodgkin- Rezidiv	t=0,667 y=4 P>0,01	t=3,519 y=19 0,01>P	t=0,076 y=15 P>0,01	t=0,278 y=8 P>0,01	Hodgkin- Remission

C. Signifikanzberechnungen

Die statistische Auswertung der Blastenzählung (Tabelle 1 und 2) ergab für die Patienten mit Lymphosarkom während des Rezidivs nur am 3.Kulturtag eine signifikant niedrigere Transformationsrate als bei Gesunden, in der Remission dagegen am 1. und am 3.Kulturtag eine nachgewiesene Blastendepression. Innerhalb des Kollektivs mit Lymphosarkom konnte zwischen Rezidiv und Remission nicht unterschieden werden.

Patienten mit Retothelsarkom im Rezidiv zeigten bis zum 5.Kulturtag eine signifikant geringere Reaktion als Gesunde. Während der Remission konnte nur am 1.Kulturtag eine eindeutige Blastendepression beobachtet werden. Innerhalb dieses Krankheitsbildes war am 3.Kulturtag in der aktiven Krankheitsphase eine um 34% geringere Transformation gegenüber der inaktiven Krankheitsphase statistisch signifikant.

In der Gruppe der Patienten mit Morbus Hodgkin wurde im Rezidiv am 1. und am 3.Kulturtag eine signifikant niedrigere Blastenbildung erreicht als bei Gesunden. Während der Remission konnte an keinem Kulturtag eine statistisch gesicherte Abweichung der Transformationsrate von der bei Gesunden festgestellt werden. Die inaktive Krankheitsphase übertraf am 3.Kulturtag die aktive in der Blastenbildung um durchschnittlich 34%.

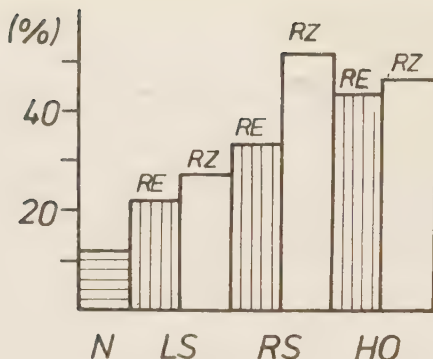


Abbildung 6 :

Vergleich des Anteils der Kulturtage, an denen kein Zellwachstum beobachtet wurde, am jeweiligen Gesamtuntersuchungsgut von Normalpersonen (N) mit Patienten mit Lymphosarkom (LS), Retothelsarkom (RS) und Morbus Hodgkin (HO) in Remission (RE) und Rezidiv (RZ). Auf der Ordinate ist der prozentuale Anteil nicht auswertbarer Kulturtage am jeweiligen Untersuchungsmaterial, auf der Abszisse sind die einzelnen Kollektive angegeben.

D. Kulturen ohne Wachstum

Bei den bisherigen Betrachtungen blieb unberücksichtigt, daß bei 118 Stichproben von 501 die Auswertung der jeweils vier ausgestrichenen Präparate nicht möglich war, weil die Bedingung für die Auswertung, nämlich das Vorhandensein von insgesamt mindestens 200 intakten Zellen, nicht erfüllt war.

91% dieser ausgesenderten Präparate enthielten nur Detritus, auf den übrigen Präparaten wurde die erforderliche Anzahl intakter Zellen nicht erreicht.

Da die vorangegangenen Abbildungen sich immer auf den Blastenanteil von jeweils 200 ausgezählten Zellen beziehen, sind die oben erwähnten Befunde bisher nicht dargestellt und werden deshalb in der Abbildung 6 gesondert zusammengefaßt. Die Prozentzahlen auf der Ordinate geben den Anteil der nicht auswertbaren Kulturtage am jeweiligen Untersuchungsgut wieder. Während beim Normalkollektiv der Ausfall 12% beträgt, liegt er bei jeder Krankheitsgruppe um ein Mehrfaches höher.

E. Mitoseaktivität

Es wurden insgesamt 97 Mitosen gezählt. Wegen dieser kleinen Zahl wurde auf eine Auswertung durch eine karyologische Kurve verzichtet.

Die Tabelle 3 zeigt alle bei den untersuchten Krankheitsbildern vorgefundenen Mitosephasen.

	Pro- phase	frühe Metaph.	späte Metaph.	Ana- phase	Telo- phase	Rekon- str.-Ph.
Gesunde	11	15	10	2	0	0
LS -Rez.	5	4	6	1	0	0
-Rem.	1	3	1	1	0	0
RS -Rez.	0	0	2	0	0	0
-Rem.	5	1	4	0	0	2
HO -Rez.	7	10	0	1	2	0
-Rem.	2	1	0	0	0	0
Insgesamt	31	34	23	5	2	2

Tabelle 3

LS : Lymphosarkom

RS : Retothelsarkom

HO : Morbus Hodgkin

Rez. : Rezidiv

Rem. : Remission

F. Therapieeinfluß auf die Transformationsrate

Bei den 97 angefertigten Phytohaemagglutinin-Kulturen der Patientenkollektive ist in 66 Fällen eine zytostatische Therapie mit Cyclophosphamid, Natulan,^R Vinblastin und Actinomycin C während der letzten sechs Wochen vorausgegangen (siehe dazu die Tabelle im Anhang). Unter Einwirkung dieser Zytostatika wurde in 12 Fällen (8 Rezidive und 4 Remissionen) eine ebenso starke Transformation beobachtet wie bei den unbehandelten Normalpersonen.

Eine Betatron-Bestrahlung ging in 3 Fällen unmittelbar voraus. Hier kam es sowohl zu normalen als auch zu erniedrigten Transformationswerten. Auch bei allen unbehandelten Fällen, von denen zwei noch nie eine spezifische Therapie erhalten hatten, die anderen mindestens in den letzten 6 Wochen unbehandelt waren, wurden sowohl hohe als auch niedrige Transformationsraten gemessen.

Bei einer Patientin kam es unter einer antikonvulsiven Therapie mit Hydantoin in keiner Kultur zu einem Zellwachstum, während nach Umsetzen auf Primidon gute Reaktionen auf die Phytohaemagglutinin-Stimulation beobachtet wurden.

IV. DISKUSSION

A. Bemerkungen zur eigenen Methodik und Auswertung

In den von uns angefertigten Phytohaemagglutinin-kulturen von haematologisch gesunden Personen lag das durchschnittliche Transformationsmaximum der Lymphozyten am 3. Tag mit 70% Blasten bei einer Standardabweichung von $\pm 19\%$. Dies entspricht im allgemeinen den Angaben aus der Literatur (siehe z.B. QUAGLINO et al. (1964), HERSH et al. (1965), ASTALDI et al. (1966), SCHREK et al. (1966), HEINE et al. (1967), PAPPAS et al. (1967), HAVEMANN und SCHMIDT (1968), SCHEURLEN et al. (1968), LILLE et al. (1970)). Zum Teil werden auch niedrigere mittlere Transformationsraten für den 3.Tag angegeben, so bei YOFFEY et al. (1965) mit 58% und FENTYXCROSS (1970) mit 36-60% Blasten.

Viele Autoren halten die Fortführung der Kulturen über sieben Tage für zu schwierig, so daß meist nur Beobachtungen über 3 - 5 Tage vorliegen. Wir beobachteten zwar ebenfalls eine wachsende Absterbe-

rate zum 7. Tag, (siehe auch HAVEMANN und SCHMIDT
(1968)), fanden jedoch in einigen Fällen selbst
am 8. Kulturtag noch eine sehr hohe Lymphozytentrans-
formationsrate vor.

B. Besprechung der Ergebnisse

Das Lymphosarkom, Retothelsarkom und der Morbus Hodgkin gehören nach DAMASHEK (1967) zu den "immunoproliferativen Erkrankungen" , d.h. Erkrankungen, die mit einer geschwächten Immunabwehr einhergehen. Diese macht sich z.B. in erhöhter Infektanfälligkeit (HEINE und STOBBE (1967)), verzögerten allergischen Spätreaktionen (LIBANSKY (1968), SOKAL und AUNGST (1969)) und Veränderungen im Serumweißbild (KLIMA et al. (1962)) bemerkbar. Entsprechend sind Patienten mit Morbus Hodgkin u.a. anfälliger für Tuberkulose und Brucellose, weil bei ihnen die Infektabwehr vom verzögerten Typ abgeschwächt ist (HUMPHREY und WHITE (1971)).

Als Vergleichsmodell für experimentelle Studien dient die Stimulation von Lymphozyten durch Phytohaemagglutinin. Diese Substanz übernimmt die Funktion eines Antigens (RABINOWITZ et al. (1968)) und stimuliert dadurch unspezifisch die Umwandlung von Lymphozyten zu Blasten, die morphologisch den basophilen Stammzellen des Lymphknotens ähneln (LENNERT et al. (1966)). Durch Mitosen entstehen daraus wieder kleinere Zellen, wobei nach mehreren Gene-

rationen Zellen auftreten, die morphologisch den kleinen Lymphozyten gleichen (FLIEDNER et al. (1964), CARON (1968), STOBBE und HEINE (1969)). Übereinstimmungen zwischen den Phytozellen und den basophilen Stammzellen wurden auch im geweblichen Feinaufbau und in bestimmten Funktionen dieser Zellen nachgewiesen. So sind gemeinsame ultrastrukturelle Kriterien das Ergastoplasma, geschwollene Mitochondrien (ELVES et al. (1964)), Neutralfetteinschlüsse (FISCHER et al. (1966)) und die Pinozytose (QUEISSER et al. (1968), BOLL (1970)).

Funktionelle Gemeinsamkeiten dieser Zellen sind auch daran zu erkennen, daß bei Patienten mit Lymphogranulomatose und abgeschwächten Immunreaktionen vom verzögerten Typ die Phytohaemagglutinininkulturen ebenfalls eine verminderte Blastenbildung aufweisen (HERSH et al. (1966), HEINE und STOBBE (1967), SOKAL und AUNGST (1969)). Auch bei Gesunden kann man bei negativem Tuberkulinhauttest eine Depression der Blastenbildung beobachten (CAVALLERO et al. (1966)). Entsprechende Untersuchungen liegen für das Lymphosarkom und das Retothelsarkom vor (LIBANSKY et al. (1971)). Andererseits scheinen die Phytozellen nicht wie die basophilen Stammzellen spezifische Antikörper zu bilden, sondern lediglich

γ -Globulin in das umgebende Kulturmedium freizusetzen (AMBS et al. (1969)). Aus diesen kurzen Ausführungen folgt, daß die Phytohaemagglutinin-kulturen in der Lage sein müßten, immunologische Veränderungen bei den verschiedenen Krankheitsbildern anzuzeigen.

Wie man aus den Abbildungen 1 und 2 unseres Patientenkollektivs mit Lymphosarkom erkennen kann, ist die Blastenbildung im Mittelwert gegenüber dem Normalkollektiv herabgesetzt. Wegen der großen Streuung innerhalb der Patientengruppe sind jedoch diese Abweichungen von den Ergebnissen Gesunder nur am 3. Kulturtag signifikant bzw. während der Remission am 3. und 5. Kulturtag. So finden sich in der Literatur auch meist Angaben über eine verminderte Lymphozytentransformation beim Lymphosarkom (QUAGLINO und COWLING (1964), PAPPAS und SCHEURLEN (1967), LAWTON und FORBES (1968), SCHEURLEN et al. (1968), BRITTINGER et al. (1970), PENTYCROSS (1970), LIBANSKY und LUKASOVA (1971)). Nur wenige Autoren dagegen sahen bei dieser Krankheit zwar wie wir stark differierende Blastenprozentzahlen, aber im Mittelwert keinen Unterschied zu Gesunden (TRUBOWITZ et al. (1966), LILLE et al.

(1970) und PAPAC (1970)). Bezüglich des Krankheitsverlaufes lassen sich keine Unterschiede zwischen Rezidiv- und Remissionstransformationsquoten nachweisen, womit wir uns in Übereinstimmung mit TRUBOWITZ et al. (1966) befinden.

In der Gruppe der Patienten mit Retothelsarkom ließ sich eine deutliche Abhängigkeit der Lymphozytentransformation von der Krankheitsaktivität nachweisen (Abbildungen 1 und 3). Hier wandelten sich am 3.Tag der Kultur in der Remission durchschnittlich 34% mehr Lymphozyten zu Blasten um als während des Rezidivs. Dieser Unterschied ist signifikant.

Auch LILLE et al. (1970) berichten von einer Abhängigkeit der Transformationsrate vom klinischen Stadium. Es fehlen hierbei allerdings genauere Zahlenangaben.

Die Retothelsarkompatienten im Rezidiv haben von allen untersuchten Erkrankungen die niedrigste Transformationsquote. Ist die Erkrankung jedoch in ein inaktives Stadium übergegangen, so werden schon am 3.Kulturtag durchschnittlich ebenso viele Blasten beobachtet wie bei Gesunden.

In der Literatur werden für das Retothelsarkom

einerseits ebenso hohe Blastenprozentzahlen wie bei Gesunden angegeben (TRUBOWITZ et al. (1966), PAPPAS und SCHEURLLEN (1967), ASTALDI et al. (1968)), andererseits wird von erniedrigten Transformationsquoten berichtet (AMBS et al. (1969), PAPAC (1970), PENTYCROSS (1970) und LIBANSKY und LUKASOVA (1971)). Dieser Widerspruch erklärt sich vielleicht aus dem dargelegten Unterschied zwischen beiden Krankheitsphasen, da die genannten Autoren den Aktivitätsgrad der Erkrankung nicht berücksichtigten.

Wie aus den Abbildungen 1 und 4 zu erkennen ist, ergibt sich bei der Lymphogranulomatose am 3.Tag ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte von 34% zwischen Remission und Rezidiv. Ein ähnlicher Unterschied in den Transformationsquoten am 1.Tag konnte wegen der kleinen Zahl der zu dieser Zeit ausgewerteten Kulturen - vier Fälle im Rezidiv bei nur zwei Fällen in Remission - statistisch nicht abgesichert werden (siehe Seite 75 ff.).

Es fällt auf, daß während der Remission an allen Kulturtagen ebenso starke Reaktionen auf Phytohaemagglutinin auftreten wie bei Gesunden. Kulturen von Patienten im Rezidiv zeigen dagegen wie auch beim

Retothelsarkom einen kontinuierlichen Anstieg der Blastenprozente, bis am Ende der Kulturzeit ebenso hohe Werte wie bei Normalpersonen erreicht werden.

Schon HERSH und OPPENHEIM (1965) entdeckten Parallelen zwischen der Transformierbarkeit der Lymphozyten und dem klinischen Stadium beim Morbus Hodgkin. TRUBOWITZ et al. (1966), LILLE et al. (1970), PAPAC (1970) und PENTYCROSS (1970) kommen zu demselben Ergebnis. Auch AMBS et al. (1969) beschrieben anhand von Messungen der Kern-diameter und der DNS-Menge in Lymphozytenkulturen stärkere Reaktionen auf Phytohaemagglutinin bei Hodgkin-Remissionen als bei Rezidiven. EGGERTH et al. (1969) konnten dies durch Phytohaemagglutinin-Stimulierung in vivo bestätigen.

Dagegen beobachteten HEINE und STOBBE (1967) keinen eindeutigen Unterschied in der Blastenbildung zwischen Remission und Rezidiv. Später (1968) allerdings geben sie für Hodgkinpatienten eine Transformationsrate wie bei Gesunden an, ohne nunmehr zwischen Remission und Rezidiv zu unterscheiden. Über ähnliche Ergebnisse berichten HIRSCHHORN et al. (1964), ELVES (1966), HERSH und IRVIN (1966), SCHREK (1966), STOBBE und HEINE (1969), LILLE et al. (1970) und PENTYCROSS (1970).

Viele Autoren beobachteten beim Morbus Hodgkin eine verminderte Reaktion auf Phytohaemagglutinin im Vergleich zu Gesunden, ohne dabei aktive von inaktiven Krankheitsstadien abzugrenzen. Möglicherweise lagen dort Patientenkollektive vor, die sich überwiegend aus Rezidivpatienten zusammensetzten (AISENBERG (1965), HERSH und OPPENHEIM (1965), CAVALLERO et al. (1966), MELLMAN und RAWNSLEY (1966), TRUBOWITZ et al. (1966), BROWN et al. (1967), HOLM et al. (1967), LAWLER et al. (1967), PAPPAS und SCHEURLEN (1967), FERRARI et al. (1968), HAVEMANN und SCHMIDT (1968), SCHEURLEN et al. (1968), PAPAC (1970) und LIBANSKY und LUKASOVA (1971)).

Wenig Berücksichtigung fand in fast allen der oben zitierten Arbeiten die Tatsache, daß Patientenkulturen weit häufiger nicht angehen als die Kulturen von gesunden Lymphozyten (siehe Abbildung 6). Eine Angabe darüber finden wir bei TRUBOWITZ et al. (1966), bei dem von 13 Hodgkin-Kulturen 5 "starben", während alle Kulturen von Gesunden überlebten.

HERSH gibt 1966 dafür als Erklärung eine selektive Zerstörung abnormer oder geschädigter Lymphozyten durch einfache Manipulationen wie Zentrifugieren an.

Bei der Auswertung der Abbildung 6 kann ein eindeutiges unterschiedliches Verhalten der Zellpopulationen in der Remission von der im Rezidiv nicht festgestellt werden.

Die verminderte Reaktion der Blutlymphozyten auf eine Phytohaemagglutinin-Stimulierung in der aktiven Phase lymphoretikulärer Erkrankungen wird möglicherweise durch einen Zytostatikaeinfluß verstärkt. Die Lymphozyten chemotherapeutisch behandelter Carcinompatienten zeigen nach HERSH und OPPENHEIM (1967) eine verminderte Reaktion auf eine Phytohaemagglutinin-Stimulierung, die sich drei Tage nach Absetzen der Therapie wieder normalisiert und nach CHEEMA und HERSH (1971) in prognostisch günstigen Fällen sogar vierzehn Tage nach Absetzen der zytostatischen Therapie zu einer überschießenden Blastenbildung führen kann. Die Kombination mehrerer Zytostatika verstärkt die Blastendepression. Alle Zytostatika wirken in dieser Hinsicht gleich (ASTALDI et al. (1970), KRUG und EHRHARDT (1970), BERNENGO et al. (1970), SCHUBERT et al. (1971)).

Noch stärker scheint sich eine vorausgegangene Strahlentherapie auf die Phytohaemagglutinin-Stimu-

lierung auszuwirken. MILLARD (1965) berichtet, daß es nach Bestrahlungsserien mit 3200 - 4425r zu einer Blastendepression über Monate - bei einem Patienten sogar über ein Jahr - kam. Auch AMBS et al. (1969) und HAN (1970) beobachteten nach einer Röntgentherapie eine verminderte Transformation der Lymphozyten .

Zwölf unserer Phytokulturen (siehe im Anhang unter Nr. 43, 49, 50, 91, 94, 95, 97, 102, 113, 114, 115, 122) ging eine Röntgen- oder Hochvolttherapie unmittelbar oder im Abstand von bis zu 1¹/₂ Jahren voraus. Übereinstimmend mit der Literatur zeigte sich auch bei uns eine deutliche Hemmung der Lymphozytentransformation mit Ausnahme eines Falls (Nr. 91), bei dem die Bestrahlung bereits 14 Monate zurücklag, und eines weiteren Falles (Nr. 122), bei dem sie vor wenigen Tagen erst begonnen hatte und sich offenbar noch nicht sichtbar auf die Lymphopoese auswirken konnte. In diesen Fällen hat also die vorausgegangene Therapie die Differenz der Lymphozytentransformationsraten zwischen den aktiven und den inaktiven Krankheitsphasen verstärkt.

Die Hemmung der Blastenbildung durch Zytostatika war in unseren Versuchen dagegen nicht eindeutig. Unter einer Medikation mit Cyclophosphamid, Natulan^R , Vinblastin und Actinomycin C

zeigten sogar 12 von 66 Patientenkulturen ebenso starke Reaktionen auf Phytohaemagglutinin wie Kulturen von haematologisch Gesunden. Hiervon befanden sich 8 Fälle im aktiven Krankheitsstadium, d.h. die zytostatische Therapie hat nicht zu einer Depression, sondern vielmehr zu einer Verstärkung der Blastenbildung geführt. Eine Erklärung dafür bietet die Beobachtung von BOPPEL (1972), daß zwar einen Tag nach der Injektion von Vinblastin bei Patienten mit lymphoretikulären Erkrankungen die Blastenbildung nach Einwirkung von Phytohaemagglutinin deutlich absinkt, jedoch schon ein bis zwei Wochen später die Lymphozyten besser stimulierbar sind als vor Therapiebeginn. BOPPEL führte dies auf die Vernichtung einer zur Transformation unfähigen Lymphozytenpopulation durch Zytostatika zurück.

Vergleicht man die Kulturen unbehandelter Patienten im Rezidiv mit behandelten, so wird ersichtlich, daß Patienten auch ohne Therapie während des Rezidivs eines Retothelsarkoms oder einer Lymphogranulomatose zu nur einer geringeren Phytozellenbildung fähig sind als während der Remission.

Übereinstimmend fanden SCHEURLÉN et al. (1968) beim Morbus Hodgkin die höchste Transformationsrate

bei frühen Krankheitsstadien (Stadium I oder II), gutem Allgemeinzustand und unbehandelten bzw. nur kurzfristig gering behandelten Patienten. Für das Lymphosarkom und das Retothelsarkom sind ebenfalls um so höhere Lymphozytenumwandlungsquoten beschrieben worden, je geringer die Therapie war (PENTYCROSS (1970)).

Dagegen bestreitet der letztgenannte Autor für die Lymphogranulomatose eine zusätzliche Blastendepression durch zytostatische Therapie. Auch PAPPAS und SCHEURLEN (1967) und LIBANSKY und LUKASOVA (1971) konnten keinen Unterschied zwischen den Transformationsraten behandelter und unbehandelter Patienten mit lymphoretikulären Erkrankungen feststellen.

Zu erwähnen ist noch der Fall G.U., bei dem unter einer antikonvulsiven Therapie mit Hydantoin keine der Phytokulturen Zellwachstum aufwies, während nach Umsetzen der Therapie auf Primidon niedrige Transformationswerte gemessen werden konnten. Es handelte sich um einen histologisch gesicherten Fall von Lymphogranulomatose bei gleichzeitig bestehender Epilepsie. Die Patientin hatte seit 17 Jahren Hydantoin eingenommen, von dem bekannt ist (siehe SALTZSTEIN und ACKERMAN (1959), REWERTS (1965) und

GAMS et al. (1968)), daß es im Rahmen einer allergischen Reaktion zu ähnlichen klinischen und morphologischen Veränderungen führen kann wie die Lymphogranulomatose. Möglicherweise ist es so zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes mit Vermehrung der pathologischen Lymphozytenfraktion gekommen.

Bei der gemeinsamen Betrachtung aller Kollektive der beschriebenen Krankheitsbilder (Abbildung 5) fällt weiter auf, daß während der Remission die stärkste Blastenbildung am 3.Tag zu finden ist, wie das auch bei Gesunden der Fall ist. Aufgrund unserer Langzeitkulturen wird dagegen sichtbar, daß das Transformationsmaximum beim Rezidiv des Lymphosarkoms erst am 5.Tag, beim Retothelsarkom und der Lymphogranulomatose sogar erst am 7.Tag auftritt.

Eine Erklärung dafür ist möglicherweise in den Arbeiten von HAVEMANN und SCHMIDT (1968) und LILLE et al. (1970) zu finden. HAVEMANN und SCHMIDT haben die RNS- und DNS-Synthese in Phytohaemagglutinin-stimulierten Lymphozytenkulturen gemessen, die der Transformation der Lymphozyten zu Blasten (siehe MUELLER und MAHLEU (1966)) bzw. der Vorbereitung zur Mitose (MORI (1963)) parallel gehen. Sie be-

obachteten bei Gesunden ein Maximum der RNS- und DNS-Bildung am 2. und 3. Kulturtag, während der RNS-Anstieg in Hodgkin-Lymphozytenkulturen zweigipflig verlief und ebenso wie die DNS-Synthese seinen höchsten Wert am 5. Kulturtag erreichte. HAVEMANN und SCHMIDT schließen daraus, daß die verzögerte Reaktion beim Morbus Hodgkin auf "abnormale Lymphozyten mit verlangsamtem Stoffwechsel und möglicherweise verlängerter Generationsdauer" zurückzuführen sei, während das erste RNS-Maximum von der Stoffwechselaktivität einer kleineren noch verbliebenen gesunden Lymphozytenpopulation herrühre.

Ergänzend sei auf die Befunde von LILLE et al. hingewiesen, die 1970 in Phytohaemagglutinin-stimulierten Kulturen von Hodgkin- und Lymphoretikulosarkompatienten durch zytochemische Färbungen ebenfalls einen verlangsamten Stoffwechsel der Patient lymphozyten beobachteten. Gleichlautende Befunde liegen u.a. von PIETSCHMANN et al. (1969) vor.

Es ist bekannt (HUMPHREY und WHITE (1971)), daß langlebige kleine Lymphozyten aus dem Thymus in das lymphatische Gewebe und auch in den Blutstrom auswandern. Sie besitzen die Fähigkeit, sich nach Antigeneinwirkung zu differenzieren und zu teilen.

Sie sind verantwortlich für die zellständige Immunität des Organismus. Eine zweite Lymphozytenpopulation entsteht bei Vögeln, räumlich getrennt von der ersten, in der Bursa Fabricii. Beim Menschen entsprechen möglicherweise die Tonsillen und das lymphatische Gewebe des Darmes der Bursa Fabricii. Von hier aus und vom Knochenmark wird die Entwicklung der Keimzentren sowie die Bildung von Immunglobulinen reguliert. Diese zweite Lymphozytenpopulation besteht aus kurzlebigen Lymphozyten, die für humorale Immunreaktionen verantwortlich sind. Nach HUMPHREY und WHITE sind nun die thymusstämmigen Lymphozyten bei der Lymphogranulomatose vermindert und deshalb z.B. Immunantworten vom verzögerten Typ wie der Tuberkulinhauttest abgeschwächt. Die Phytohaemagglutininantwort ist daher verspätet.

Die gegenüber dem Rezidiv erhöhte Transformationsrate in den Remissionsstadien der Lymphogranulomatose und des Retothelsarkoms könnte ihre Ursache also in der Mischung zweier Lymphozytenpopulationen mit unterschiedlichem Stoffwechsel haben, wie sie für die chronisch-lymphatische Leukämie schon von GROPP und KLEE (1969) und HEINE et al. (1969) beschrieben wurden. Dabei ist in der Remissionsphase des Retothelsarkoms und der Lymphogranulomatose

eine Vermehrung derjenigen Lymphozytenart anzunehmen, deren Stoffwechsel sich normal oder annähernd normal verhält.

Trotz dieser aus den Krankheitsgruppen gewonnenen Ergebnisse bleibt die Aussage der Phytohaemagglutinin-Kultur für den einzelnen Patienten jedoch leider beschränkt. Dies beruht auf der Streuung der Einzelwerte bei einer technisch noch verbesserungsfähigen Methode.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der Phytohaemagglutinin-Stimulierung von Lymphozyten in vitro wurde versucht, an 39 Kulturen von 7 Lymphosarkompatienten, 24 Kulturen von 7 Retothelsarkompatienten und 34 Kulturen von 5 Hodgkinpatienten, die während dreier Jahre angefertigt wurden, eine Differenzierung zwischen Rezidiv und Remission bei diesen Erkrankungen des lymphatischen Systems herauszuarbeiten. Zu Vergleichszwecken dienten 27 Phyto-kulturen von haematologisch gesunden Personen. Die Kulturen wurden bis zu 9 Tagen durch Differentialzählung im nach Pappenheim gefärbten Präparat ausgewertet. Dabei wurden folgende Resultate gewonnen:

1. Die Transformationsrate von Lymphozyten zu Blasten liegt bei allen drei beschriebenen Krankheitsbildern während des Rezidivs signifikant niedriger als bei Normalpersonen.

2. Während des Rezidivs kommt es beim Retothelsarkom und beim Morbus Hodgkin zu einer signifikant geringeren Blastenbildung als in der Remission. Beim Lymphosarkom läßt sich kein Unterschied feststellen.

3. Die Blastenbildung in Hodgkinkulturen während der Remission entspricht den Werten der Normalpersonen.

4. Die Transformationsraten weisen im Rezidiv ihr

Maximum am 5. Kulturtag oder später auf, während es in der Remission am 3. Tag liegt.

5. Die Transformationsrate korreliert mit der Schwere der Erkrankungen sowie mit einer vorausgegangenen Bestrahlung, nicht aber mit den verabfolgten Zytostatika.

6. Ein eindeutiger Unterschied zwischen den Absterberaten von Kulturen während des Rezidivs bzw. der Remission besteht nicht. Dagegen liegt bei Gesunden eine wesentlich kleinere Absterberate überhaupt vor.

Die von uns ermittelten Daten werden mit den Angaben in der Literatur verglichen und bestätigen, daß durch Fortführung der Phytokultur bis zum 7. Tag die Aussage verbessert wird.

Studie im Rahmen der Assoziation Haematologie
EURATOM-GSF, Nr. 031-64-1. BIAD.

Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt.

VI. LITERATUR

- Aisenberg, A.C.: Quantitative estimation of the reactivity of normal and Hodgkin's disease lymphocytes with thymidin-2 14C.
Nature 205: 1233 (1965)
- Aisenberg, A.C.: Immunologic status of Hodgkin's disease.
Cancer 19: 385 (1966)
- Aisenberg, A.C.: Manifestations of immunologic unresponsiveness.
Cancer 26/I: 1152 (1966)
- Ambs, E. : Die Lymphozytenkultur und ihre Beziehung zu klinischen Problemen.
Klin. Wschr. 47: 789 (1969)
- Ambs, E., Chesebro, J., Lagerlöf, B.: Zur Darstellung der Transformationsfähigkeit von Lymphozytenkulturen bei verschiedenen Erkrankungen mittels Feulgen-Zytophotometrie.
Acta haemat. 41:276 (1969)
- Astaldi, G.: Das Phytohaemagglutinin und das Problem der Lymphozyten.
Med. Klin. 59: 368 (1964)
- Astaldi, G., Airo, R.: PHA and human lymphocytes in short-term tissue culture.
Boll. Ist. sieroter. milan. 45: 5 (1966)

- Astaldi, G., Giraudo, L.C., Mansani, F.: Lymphocytes in
reticulum-cell sarcoma.
Lancet 410 (1968)
- Astaldi, G., Micu, D., Burgio, G.R., Astaldi, A. jr.: With
reference to the immunosuppressive effect of
E. coli L-asparaginase.
13. Int. Haemat. Congr., S. 69, München (1970)
- Begemann, H.: Klinische Hämatologie
Thieme Verlag Stuttgart 1970
- Bernard, J.C., Jacquillat, C., Boiron, M., Weil, M., Soto, R.:
Traitement de la maladie de Hodgkin par la
vincalcoblastine à propos de 85 observations.
Presse méd. 1471 (1964)
- Bernengo, M.G., Benzio, G., Casiano, L., Pegoraro, L.:
Attiva della deossicitidilato-deaminasi mi
linfociti umani stimolati con fitoemagglutina.
Boll. Soc. ital. Biol. sper. 46: 163 (1970)
- Boll, I.: Morphologische Studien zum Verhalten von
Knochenmarkszellen in vitro. I. Granuloblasten-
mitosen.
Folia haemat. 3:78 (1958)
- Boll, I.: Bewegungsstudien an nicht stimulierten und
stimulierten Lymphocyten sowie Retothelsarkom-
zellen.
II. Arb.-Tagg. f. Leukocytenkulturen,
Essen-Kettwig 1970

Boppel, P.: Lymphocytenkreuzkulturen - stimuliert durch Phytohaemagglutinin- von Vinblas- tin-behandelten Patienten mit Normalper- sonen.

Inaugural-Dissertation, Berlin 1972

Brittinger, G., König, E., Cohen, G., Aberle, H.H.: Lyso- male Enzyme in Blutlymphozyten bei chro- nischer lymphatischer Leukaemie (CLL) und anderen lymphoretikulären Erkrankungen vor und nach Stimulierung mit PHA in vitro. II. Arb.-Tagg. f. Leukocytenkulturen, Essen-Kettwig 1970

Brown, R.S., Haynes, H.A., Foley, H.T.H., Godwin, H.A., Berard, C.W., Carbone, P.P.: Hodgkin's disease. Immunologic, clinical and histo- logic features of 50 untreated patients. Ann. int. Med. 67: 291 (1967)

Caron, G.A.: Fate of transformed human lymphocytes induced by Phytohaemagglutinin and antigens in vitro. Nature 218 (1968)

Cavallero, P., Sartoris, S., Vergnano, F., Pegoraro, L., Fazio, M.: Anergic lymphocytaire à la phytohémagglutinine (PHA) dans la maladie

de Hodgkin.

Presse Méd. 74: 11 (1966)

Cheema, R.A., Hersh, E.M.: Patient survival after chemotherapy and its relationship to in vitro lymphocyte blastogenesis.

Cancer 28: 851 (1971)

Cooper, H.L., Rubin, A.D.: Lymphocyte RNA metabolism. Comparison between antigen and phytohaemagglutinin stimulation.

Lancet II: 723 (1965)

Cowling, D.C., Quaglino, D., Davidson, E.: Changes induced by tuberculin in leukocyte cultures.

Lancet II: 1091 (1963)

Croizat, L., Revol, R., Blanc, R., Burloux, G., Bel, A.: L'hyperfibrinémie dans la maladie de Hodgkin et les gangliopathies réticulaires malignes.

Presse Méd. 1471 (1958)

Damashek, W.: Chronic lymphatic leukemia - an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes.

Blood 24: 566 (1967)

Documenta Geigy : Wissenschaftliche Tabellen.

Geigy AG Basel (1969)

Eggerth, G., Kühböck, J., Pokormy, D.: Die Wirkung
von Phytohaemagglutinin auf die Lympho-
zyten bei Morbus Hodgkin.

Wien, Z. Inn. Med 50: 314 (1969)

Elves, M.W., Gorgh, J., Chapman, J.A., Israels, M.C.G.:

Electron microscopy studies on lympho-
cytes. Transformation under the influence
of phytohaemagglutinin.

Lancet I: 306 (1964)

Elves, M.W.: The lymphocytes.

London : Lloyd-Luke 1966

Ferrari, S., Foggi, C.M., Serafini, N.A.: La cultura
di linfociti in presenza di fitoemagglu-
tinine, nella malattia di Hodgkin.

Ann. Ist. Forlanini 28: 292 (1968)

Fischer, R., Gropp, A., Geiger, H.: Cytologische und
cytogenetische Untersuchungen an homologen
und heterologen Lymphocyten-Mischkulturen.

Klin. Wschr. 44: 1366 (1966)

Fischer, J., Roux, A.: Die Veränderungen der
objektiven Aktivitätszeichen bei Lympho-

granulomatose unter Behandlung mit
Vincalëukoblastinsulfat (VELBE^R).

Internationales Symposium über die Anwendung
der Vinca Alkaloide, Urban u. Schwarzen-
berg, München, S.32 (1969)

Fliedner, T.M., Kesse, M., Cronkite, E.P., Robertson, J.S.:
Cell proliferation in germinal centers of
the rat spleen.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 113: 578 (1964)

Flury, R., Wegemann, T.: Das Verhalten der alkalischen
Leukozytenphosphatase beim Morbus
Hodgkin.
Schweiz. med. Wschr. 94: 958 (1964)

Fuchs, G.: Mathematik für Mediziner und Biologen.
Springer Verlag Berlin (1969)

Gams, R.A., Neal, J.A., Conrad, F.G.: Hydantoin
induced pseudolymphoma.
Ann. int. med. 3: 557 (1969)

Götz, H.: Der "in-vitro"-Lymphocytentest bei Pilzin-
fektionen.
Untersuchungen über seine Zuverlässigkeit
zum Nachweis von Dermatophyteninfektionen.
Münch. med Wschr. 110: 2553 (1968)

- Gropp,A., Klee,F.: Ergebnisse der Lymphozytenkultur
 in vitro bei Lymphadenosen.
Verh. dtsh. Ges. Path., S. 503, Fischer
Stuttgart
- Han,T.: Lymphocyte response to phytohaemagglutinin
 in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med. 48: 728 (1970)
- Havemann,K., Schmidt,M.: Lymphozytenkulturen bei Hodg-
 kin'scher Erkrankung: Hinweis für
 zwei Lymphozytenpopulationen mit unter-
 schiedlicher Reaktion auf Phytohaemagglu-
 tinin.
Klin. Wschr. 46: 31 (1968)
- Havemann,K., Schmidt,M., Malchow,H., Sodomann,C.P.:
 Was ist gesichert in der Therapie der
 hämatologischen Erkrankungen?
Internist 11: 441 (1970)
- Heine,K.M., Stobbe,H.: Untersuchungen zur Immunkom-
 petenz der Lymphozyten bei lymphoretiku-
 lären Erkrankungen.
Allergie und Asthma 13: 104 (1967)
- Heine,K.M., Stobbe,H.: Lymphozytenstimulierung bei
 Morbus Hodgkin in der Zellkultur.
Dtsch. Gesundheitswesen 1: 32 (1968)

- Heine, K.M., Stobbe, H., Hofer, E., Weger, H.: Lymphozyten-
transformationstest bei chronischer lymphatischer Leukämie unter Berücksichtigung der absoluten Lymphozytenzahl im Blut.
Acta haemat. 41: 144 (1969)
- Hersh, E.M., Oppenheim, J.J.: Impaired in vitro lymphocyte transformation in Hodgkin's disease.
N. Engl. J. Med. 273: 1006 (1965)
- Hersh, E.M., Irvin, W.S.: Culture of lymphocytes from patients with untreated and treated Hodgkin's disease.
Proc. A. Ass. Cancer Res. 7: 30 (1966)
- Hersh, E.M., Oppenheim, J.J.: Inhibition of in vitro lymphocyte transformation during chemotherapy in man.
Cancer Res. 29: 98 (1967)
- Hirschhorn, K., Schreibmann, R.R., Bach, F.H., Siltzbach, L.E.: In vitro studies of lymphocytes from patients with sarcoidosis and lymphoproliferative diseases.
Lancet II: 842 (1964)
- Holm, G., Perlman, P., Johansson, B.: Impaired phytohaemagglutinin-induced cytotoxicity in vitro of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease or chronic lymphatic leukemia.
Clin. Exp. Immunol. 2: 351 (1967)

Humphrey, J.H., White, R.G.: Lehrbuch der Immunologie.

Thieme Verlag Stuttgart 1971

Jackson, H., Parker, F.: Hodgkin's disease and allied disorders.

Oxford University Press, New York 1947

Keiser, G., Alsleben, U.: Alkalische Leukozytenphosphatase und Blutkrankheiten (differential-diagnostische und prognostische Bedeutung).

Schweiz. med. Wschr. 93: 1 (1963)

Klima, R., Reitenbacher-Däubner, H., Rieder, H.: Elektrophoretische und chemische Untersuchungen bei malignen Blutkrankheiten.

Wien. klin. Wschr. 74: 90 (1962)

Klima, R., Gött, E.: Lymphogranulomatose.

Handb. d. Hämatologie V: 122 (1969)

Kohout, J.: Passive Übertragung der Tuberkulinallergie bei der Sarkoidose und bei malignen Lymphomen.

Wien. klin. Wschr. 79: 795 (1967)

Krug, U., Ehrhardt, E.: Die Wirkung von L-Asparaginase auf PHA-stimulierte Lymphocytenkulturen.

II. Arb.-Tagg. f. Leukocytenkulturen,
Essen-Kettwig (1970)

Lawler, S.D., Pentycross, C.R., Reeves, B.R.: Lymphocyte transformation and chromosome studies in Hodgkin's disease.

Brit. Med. J. III: 704 (1967)

- Lawton, J.W.M., Forbes, I.J.: Measurements of protein synthesis by lymphocytes in vitro in diseases of the lymphoid tissues. Acta haemat. 40: 241 (1968)
- Lennert, K.: Die Zellen der Lymphopoese. Handb. spez. path. Anat. u. Hist., Springer Berlin, 1,3: 66 (1961)
- Lennert, K. Caesar, R., Müller, H.K.: Electron microscopic studies of germinal centers in man. Germinal Centers in Immune Responses, Proc. of a Symp., Bern 1966, Springer Berlin, S.49 (1966)
- Libansky, J.: Examen de la réactivité immunologique de type retardé (cellulaire) chez les malades atteints d'hématoblastoses. Nouv. Rév. franç. Hémat. 8: 233 (1968)
- Libansky, J., Lukasova, M.: Lymphocyte transformation changes in malignant lymphomas. 1.Meeting Europ. Div. Intern. Soc. Haemat. Milano, S.270 (1971)
- Lille, I., Dégrand, F., Saracino, R.T.: Métabolisme des lymphocytes de sujets normaux et de sujets atteints de maladies malignes, lymphoprolifératives, cultivés avec et sans phytohemagglutinine. 1.Österr. Hämatolog. Tagung, Wien 1970

Mellman, w.J., Rawnsley, H.M.: Blastogenesis in peripheral blood lymphocytes in response to PHA and antigens.

Fed. Proc. 25: 1720 (1966)

Millard, R.E.: Effect of previous radiation on the transformation of blood lymphocytes.

J. clin. path. 18: 783 (1965)

Miller, D.G., Lizardo, J.G., Snyderman, R.: Homologous and heterologous skin transplantation in lymphomatous disease.

J. nat. Cancer Inst. 26: 569 (1961)

Moore, G.V.: Conditions primarily affecting lymph nodes.

Textbook of Medicine, Saunders Company
S. 1550 (1971)

Mori, Y.: Relation of DNA to RNA synthesis in the blast-transformation of normal human peripheral leukocytes during tissue culture.

Ann. Report of the Center for Adult Diseases
3:70 (1963)

Mueller, G.C., Mahieu, M.le: Induction of ribonucleic acid in human leukocytes by phytohemagglutinin.

Biochim. biophys. Acta 114:100 (1966)

Musshoff, K., Strickstroock, K.H., Boutis, L.: Die Behandlung der Lymphogranulomatose.

Handb. d. ges. Hämatol. V: 421 (1969)

Nowell, P.C.: Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes.

Cancer Res. 20,4: 462 (1960)

Obrecht, P., Melchert, F., Boutis, L.: Die Behandlung maligner Lymphome unter besonderer Berücksichtigung des M.Hodgkin mit Vinca-Alkaloiden.

Int. Symp. Anwendg. Vinca-Alkaloide

Urban u. Schwarzenberg, München, S.16 (1969)

Papac, R.J.: Lymphocyte transformation in malignant lymphomas.

Cancer 26,2: 279 (1970)

Pappas, A., Scheurlen, P.G.: Transformation von Lymphozyten unter PHA bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen.

Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 73:472 (1967)

Patrassi, G.: Lymphosarkom

Handb. d. ges. Hämatol. IV: 568 (1963)

Pentycross, C.R.: Lymphocyte transformation in diseases of lymphoid tissues.

Proc.Roy.Soc.Med. 63: 355 (1970)

- Peters, M.V., Hasselback, R., Brown, T.C.: The natural history of the lymphomas related to the clinical classifications.
Proc. Intern. Conference Leukemia-Lymphoma, C.J.Zarafonitis S. 357 (1968)
- Pietschmann, H., Rothenbuehner, G., Ulrich, D., Holzey, P.: Zytochemische Untersuchungen von Leukozytenkulturen.
Wien. Zeitschr. f. inn. Med. 50: 360 (1969)
- Pluzanska, A.: Elastic transformation of lymphocytes in vitro by PHA in lymphogranulomatosis.
Pol. Arch. Med. Wewn. 42, 4: 655 (1969)
- Quaglino, D., Cowling, D.C.: Cytochemical studies on cells from chronic lymphocytic leukaemia and lymphosarcoma cultured with phytohaemagglutinin.
Brit. J. Haemat. 10: 358 (1964)
- Queisser, W., Noeske, K., Sandritter, W., Lennert, K.: Zytophotometrische Bestimmung des DNS-Gehaltes von Zellen des lymphatischen Gewebes.
Z. Zellforsch. 75: 527 (1968)
- Rabinowitz, Y., Schimo, J., Wilhite, B.A.: Metabolic responses of separated leukocytes to PHA. Effects of Anaerobiasis, Actinomycin D and Puromycin.
Brit. J. Haemat. 15: 455 (1968)
- Renner, K.H., Hartweg, H., Renner, H.: Die degenerierenden Zellformen in vitro stimulierter Lymphozyten.

Blut 19: 151 (1969)

Rewerts, G.: Mesantoin-Nebenwirkung und lymphoidzellige Reaktion unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose zwischen Intoxikationen und infektiöser Mononukleose.

Münch. med. Wschr. 19: 956 (1965)

Rosenberg, S.A., Diamond, H.D., Craver, L.F.: Lymphosarcoma: The effects of therapy and survival in 1269 patients in a review of 30 years' experience. Ann. Intern. Med. 53: 877 (1960)

Rosenberg, S.A.: Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease.

Cancer Res. 26: 1310 (1966)

Rosenberg, S.A., Kaplan, S.: Hodgkin's disease and other malignant lymphomas.

Calif. Med. 113: 23 (1970)

Saltzstein, S.I., Ackerman, L.V.: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas.

Cancer 12: 164 (1959)

Scheurlen, P.G.: Immunpathologie bei der Lymphogranulomatose.

Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74: 747 (1968)

- Scheurlen, P.G., Pappas, A., Ludwig, T.: Stimulation
der Blutlymphozyten durch PHA bei chroni-
scher lymphatischer Leukämie, Lymphosarko-
matose und Lymphogranulomatose.
Klin. Wschr. 46: 483 (1968)
- Schrek, R.: Effect of phytohemagglutinin on lympho-
cytes in Hodgkin's disease.
New Engl. J. Med. 275: 394 (1966)
- Schubert, J., Walther, F., Mondorf, W., Martin, H.:
Vortrag auf der 77. Tagg. Dtsch. Ges. inn. Med.
Medical Tribune 22a: 36 (1971)
- Schuhmacher, K.: Die Bedeutung der alkalischen Leuko-
zytenphosphatase für die Differentialdiagno-
se und Prognose maligner Hämoblastosen.
Med. Welt 415 (1964)
- Schulz, F.H.: Das Fibrinogen.
Thieme Verlag, Leipzig, (1953)
- Schulz, E., Hausmann, K., Jüngling, W.: Langzeittherapie
der fortgeschrittenen Lymphogranulomatose
mit Zytostatika.
Intern. Sym. Anwendung Vinca-Alkaloide
Urban u. Schwarzenberg, S.23 (1969)
- Schumann, G.: Serumeiweißveränderungen bei Hämoblastosen.
Dtsch. Ges. Wes. 18: 2034 (1963)

- Sokal, J.E., Primikiriou, N.: The delayed skin test response in Hodgkin's disease and lymphosarcoma.
Cancer 14: 597 (1961)
- Sokal, J.E., Aungst, C.W.: An immunologic test for prognosis in advanced Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 70: 1106 (1969)
- Stobbe, H., Heine, K.M.: Untersuchungen zur Pathogenese lymphoproliferativer Erkrankungen.
Schweiz. med. Wschr. 99: 631 (1969)
- Teitelbaum, J.J., Weiner, J., Desforges, J.F.: A serologic and electrophoretic study of malignant and proliferative disorders of the hemopoietic and the reticuloendothelial system.
J. Lab. clin. Med. 53: 575 (1959)
- Trubowitz, S., Masek, B., Del Rosario, A.: Lymphocyte response to PHA in Hodgkin's disease, lymphatic leukemia and lymphosarcoma.
Cancer 19: 2019 (1966)
- Wood, H.F., Diamond, H.D., Craver, L.F., Pader, E., Elster, S.K.: Determination of C-reactive protein in the blood of patients with Hodgkin's disease.
Ann. Int. Med. 48: 823 (1958)
- Yoffey, J.M., Winter, G.C.B., Osmond, D.G., Meck, E.S.: Morphological studies in the culture of human leukocytes with phytohaemagglutinin.
Brit. J. Haemat. 11: 488 (1965)

A N H A N G

AUSGEWERTETE KULTUREN

I) Normalpersonen

Kulturnr.	Kulturtage (%Blasten)								
Datum	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
- 1.) S.D. ♀ -25J. -									
1) 28992-999 7.11.69			56		76		∅		
- 2.) U.D. ♀ -28J. -									
2) 26867-874 10.6.69	35	78	81						
3) 31117-124 24.2.70			10		∅		∅		
- 3.) I.B. ♀ -48J. -									
4) 189-192 15.6.70	55	73	65	50		∅			
5) 193-195	82	85	68	63		∅			
6) 196-198	75	95	90	68		∅			
- 4.) U.B. ♂ -25J. -									
7) 29133-140 14.11.69			84			84		∅	
- 5.) W.K. ♀ -67J. -									
8) 29125-132 14.11.69			83			49		∅	

Kulturnr. Datum	Kulturtage (%Blasten)								
	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
<u>6.) P.B. ♂ 25J. -</u>									
9) 30295-302 19.1.70			94		67		50		
10) 31081-088 20.2.70			68		81		88		
<u>7.) A.R. ♂ 25J. -</u>									
1) 30399-406 21.1.70			88		94		98		
<u>8.) B.K. ♂ 71J. -</u>									
12) 28150-157 23.9.69		53		75		63			
13) 28420-427 10.10.69			50		58		53		
<u>9.) F.B. ♀ 66J. -</u>									
14) 28781-788 29.10.69			90			52		34	
<u>10.) G.M. ♀ 48J. -</u>									
15) 29794-801 16.12.69		23		82			55		
<u>11.) P.K. ♀ 87J. -</u>									
16) 28178-185 24.9.69			68		59		84		
<u>12.) P.M. ♂ 63J. -</u>									
17) 28015-022 12.9.69			73		75		82		

Kulturnr. Datum	Kulturtage (%Blasten)								
	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
18) 28164-17† 23.9.69		61		78		36			
- 13.) A.F. ♀ -26J. -									
19) 31020-026 18.2.70			56		39		34		
- 14.) M.F. ♂ -76J. -									
20) 28533-540 14.10.69			74			46		56	
- 15.) M.S. ♀ -55J. -									
21) 28273-280 26.9.69		51		80			∅		
- 16.) K.A. ♂ -46J. -									
22) 80-82 4.7.67		97	96				89		
23) 83-84 7.7.67			∅	89	81				
- 17.) M.K. ♀ -74J. -									
24) 31931-936 7.4.70			40		∅		∅		
- 18.) B.T. ♂ -27J. -									
25) 31297-304 3.2.70			60		40		59		
- 19.) E.B. ♀ -74J. -									
26) 31855-862 6.4.70			57		∅		∅		
- 20.) A.P. ♂ -68J. -									
27) 29877-884 29.12.69			62	∅	∅		9		

II) Lymphosarkom

Kulturnr. Remission		Kulturtage (%Blasten)							
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. 9.
<u>1.) F.H. ♂ 69J. 1969 erkrankt Stadium I</u>									
28)28320-327 30.9.69	V-Rem		31		80		50		
29)268-271 17.8.70	Rez			14		60		71	
30)1343-46a 2.8.71	Rez			ø		ø			ø
31)1948-52 26.11.71	Rez			40		74		8	ø
<u>2.) M.K. ♂ 68J. 1970 erkrankt Stadium II</u>									
32)68-71 29.4.70	Rez			48		57		62	
33)91-94 6.5.70	Rez			84		ø		ø	
<u>3.) H.L. ♂ 40J. 1968 erkrankt Stadium IV</u>									
34)29050-057 11.11.69	Rez			24		40		77	
<u>4.) F.M. ♂ 51J. 1969 erkrankt Stadium III</u>									
35)27832-839 1.9.69	Rez	48		93				ø	

Lokalisa- tion	Blutbild Leuko Lym Hb			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letz- te 6 Wochen)
<u>frühere Therapie: Endoxan</u>						
Ø	3800	20%	14,8	17/32		Endoxan
Thorax				38/55		Endoxan
Thorax				95/111		Endoxan
Thorax						Natulan
<u>frühere Therapie: Velbe</u>						
Hals, Axilla, Leber	3000	48	11,8	35/55		Velbe
Hals, Axilla, Leber	7400	26	13,0			Velbe
<u>frühere Therapie: Endoxan</u>						
genera- lisiert	11200	73	11,0			Ø
<u>frühere Therapie: Ø</u>						
Hals, Axilla, Abdomen, Milz	8000	61	15,5			Ø

Kulturnr. Datum	Remission Rezidiv	Kulturtage (% Blasen)							
		1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. 9.
36) 28562-569 15.10.69	Rez			55		62		64	
37) 29141-148 14.11.69	Rez			51		Ø		Ø	
38) 30058-065 7.1.70	Rez			15		42		Ø	
39) 30215-222 14.1.70	Rez			50		41		55	
40) 873-880 11.2.70	Rez			2		0		Ø	
41) 35-38 27.4.70	T-Rem			65		75		4	
42) 534-537 4.1.71	Rez			29		12		Ø	
<u>5.) A.P. ♀ 59J. 1966 erkrankt Stadium II</u>									
43) 23243-254 8.8.68	V-Rem	6	12			Ø		9	
44) 26581-588 19.5.69	V-Rem		3	2		Ø			
45) 27725-732 14.8.69	T-Rem	Ø			32		37		
46) 207-210 23.6.70	V-Rem			62		70		Ø	

Lokalisation	Blutbild			BSG	γ Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			
Hals, Abdomen Axilla, Milz	4800	63	11,6			Endoxan
Hals, Abdomen, Axilla, Milz	5400	84	12,8			Velbe
Abdomen, Thorax, Milz	23200	89	14,3	138/165		Velbe
Hals, Abdomen, Milz, Axilla, Thorax	7600	84				Velbe
Hals, Axilla, Milz				10/25		Velbe
Hals	5700	72	13,7			Velbe
Milz, Leber Hals, Axilla				15/29		Velbe

frühere Therapie: Endoxan, Extirpation, Röntgen

Ø	4000	17	15,8	14/35		Ø
Ø	4300	27	15,0			Ø
Leistenbeuge	0800	32	15,9	20/43		Ø
Ø	2800			19/32		Ø

Kulturnr. Remission		Kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.

47) 1096-99 26.5.71	Rez			Ø			Ø		Ø	
------------------------	-----	--	--	---	--	--	---	--	---	--

48) 1266-69 9.7.71	V-Rem			76		35		Ø		
-----------------------	-------	--	--	----	--	----	--	---	--	--

- 6.) F.S. q 76J. 1968_erkrankt Stadium III -

49) 25025-035 23.12.68	T-Rem		5		Ø	7				
---------------------------	-------	--	---	--	---	---	--	--	--	--

50) 25585-590 30.1.69	T-Rem		0		3					
--------------------------	-------	--	---	--	---	--	--	--	--	--

51) 27205-212 15.7.69	Rez	Ø	12	84						
--------------------------	-----	---	----	----	--	--	--	--	--	--

52) 29504-511 2.12.69	Rez			26			40		58	
--------------------------	-----	--	--	----	--	--	----	--	----	--

53) 31006-013 18.2.70	Rez			9		26		9		
--------------------------	-----	--	--	---	--	----	--	---	--	--

54) 31283-290 3.3.70	Rez			45		69		27		
-------------------------	-----	--	--	----	--	----	--	----	--	--

55) 31840-847 6.4.70	Rez			40		50		23		
-------------------------	-----	--	--	----	--	----	--	----	--	--

56) 70141-144 29.5.70	Rez				2		6		5	
--------------------------	-----	--	--	--	---	--	---	--	---	--

57) 411-414 3.11.70	Rez			4		2				Ø
------------------------	-----	--	--	---	--	---	--	--	--	---

Lokalisa- tion	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letz- te 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			
Milz		39		11/22		Ø
Ø				10/22		Ø
<u>frühere Therapie: Endoxan, Betatron --</u>						
Leisten- beuge	5900	33	14,3			Ø
Leisten- beuge						Ø
Hals, Axilla, Oberarm	5600	26	14,3			Sanamycin
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Abdomen, Leber	3100		12,0	37/69		Ø
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Oberschenkel	2900	26	14,5			Velbe
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Oberschenkel	2000					Velbe
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Oberschenkel	4700	18	12,6			Velbe
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Ob.- u. U-Schenkel	1800					Ø
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Ob.- u. U-Schenkel		33				Natulan

Kulturnr. Datum	Remission Rezidiv	Kulturtage (%Blasten)							
		1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8. 9.
58)1309-11 20.7.71	Rez			8			98		
59)1503-06 1.9.71	Rez			65		73			ø

- 7.) H.V. ♂ 56J. 1966 erkrankt Stadium III -

60)23232-242 8.8.68	T-Rem		12		30		34		
61)25420-427 23.1.69	Rez		ø		ø		ø		
62)26984-991 23.6.69	T-Rem	5	54						
63)31125-132 24.2.70	T-Rem			60		55		66	
64)59-61a 28.4.70	T-Rem				25		ø		ø
65)1161-64 14.6.71	T-Rem				16			4	ø
66)1403-06 17.8.71	T-Rem			84			44	49	

Lokalisation	Blutbild			BSG	Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			
Hals, Axilla, Mamma, Leistenbeuge, Leber		28		22/58		Natulan
Hals, Axilla, Abdomen, Leistenbeuge						Ø
<u>frühere Therapie: Endoxan</u> - -						
Hals	8000	28	14,6	5/16		Endoxan
Hals, Axilla	7300	32	17,5		15rel.%	Endoxan
Hals	4000	28				Endoxan
Hals	6200	32	16,1	9/21	0,04ml/ml	Endoxan
Hals				14/36	24rel.%	Endoxan
Hals				3/7		Ø
Hals		42				Ø

III) Rethothelsarkom _

Kulturnr.	Remission	Kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.

- 1.) M.D. q 56J. 1966 erkrankt Stadium II _

67) 27478-486 5.8.69	T-Rem			86		72				
68) 259-262 10.8.70	V-R _m			52		45		ø		

- 2.) A.G. q 71J. 1969 erkrankt Stadium IV _

69) 27081-088 1.7.69	Rez	ø	ø	ø						
70) 29173-180 17.11.69	Rez			48		44			8	
71) 31780-787 1.4.70	Rez	40				ø		ø		
72) 31917-924 7.4.70	Rez			1		0		ø		
73) 9-12 22.4.70	Rez			ø		ø		ø		
74) 127-130 22.5.70	Rez			ø		ø	ø	ø	ø	

- 3.) H.H. q 65J. 1970 erkrankt Stadium II _

75) 31526-533 19.3.70	Rez				2		22		ø	
76) 215-218 24.6.70	Rez			38		ø		ø		

Lokalisation	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
frühere Therapie: Endoxan						
Hals	2700	36	11,5	8/22		Endoxan
Ø				10/24		Ø
frühere Therapie: Endoxan						
Milz, Leber	2500	29	9,3	40/50	0,05ml/ml	Endoxan
Axilla, Abdomen, Milz, Leber	6100		11,6	64/100		Endoxan
Hals, Abdomen, Milz, Leber	4200	35	9,7			Natulan
Hals, Abdomen, Pleura, Milz, Leber	5800					Natulan
Hals, Abdomen, Pleura, Milz, Leber	2700					Natulan
Hals, Abdomen, Pleura, Milz, Leber						Natulan
frühere Therapie: Ø						
Hals, Mediastinum	5700	26	12,6	64/95		Ø
Hals, Axilla, Leistenbeuge, Leber	4200					Ø

Kulturnr. Remission		kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
- 4.) P.K. ♀ 79J. 1967_erkrankt Stadium II -										
77)22626-636 9.7.68	V-Rem	3	12	∅	∅					
78)24516-526 19.11.68	T-Rem		52		25		5			
79)24948-958 17.12.68	Rez		8		9	65				
80)27121-129 10.7.69	Rez	∅	∅	∅						
81)29058-065 11.11.69	Rez			12		50		63		
82)29512-520 2.12.69	Rez			∅			∅		∅	
83)29809-816 16.12.69	Rez		15		16			20		
- 5.) A.P. ♂ 53J. 1966_erkrankt Stadium I -										
84)22585-594 4.7.68	V-Rem	10	18		40					
85)30172-179 12.1.70	V-Rem			61		66		67		
86)247-250 5.8.70	T-Rem			69		56		24		
87)497-500 8.12.70	T-Rem				∅		∅		∅	

Lokalisation	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
<u>frühere Therapie: Endoxan</u>						
Ø	6000	30	13,0			Ø
Hals	4500	22	12,8			Ø
Hals, Axilla, Milz	4400	26	13,0	32/57	18,6rel.% 0,05ml/ml	Ø
Hals, Axilla, Abdomen, Leber	3700	17	11,5	35/56		Endoxan
Hals, Axilla, Abdomen, Leber	5200	18	11,6	16/29		Endoxan
Hals, Ab- domen, Axilla, Leber, Milz	4900	25	13,2	20/51		Sanamycin
Hals, Axilla, Abdomen, Leber, Milz	4300	20	10,4	35/75		Sanamycin
<u>frühere Therapie: Natulan</u>						
Ø	3900	42	14,0		20rel.%	Natulan
Ø	4000	45	14,8	1/6	0,02ml/ml	Natulan
Axilla	4100	37	15,1	2/8		Natulan
Axilla	3500	34	13,4	2/7		Natulan

Kulturnr. Remission		Kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
- 6.) G.S. ♂ 76J. 1969_erkrankt Stadium II -										
88) 27692-699 12.8.69	Rez	4			44		43			
89) 31311-318 6.3.70	Rez				19	Ø		Ø		
90) 119-122 11.5.70	Rez				22	Ø		Ø		

Lokalisa- tion	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino,	Therapie (letz- te 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			

frühere Therapie: Prednisolon _

Milz			7,5	71/114		Endoxan
				35/55	29rel%	Endoxan
				49/59	29rel%	Endoxan

IV) Morbus Hodgkin

Kulturnr. Remission		Kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
<u>1.) F.D. ♂ 52J. 1967 erkrankt Stadium IIIA</u>										
91) 24124-135 14.10.68	V-Rem		89		72	35				
92) 24591-601 25.11.68	Rez		10		14			∅		
93) 24959-964 18.12.68	Rez	∅	∅							
94) 26180-187 24.3.69	V-Rem		∅		∅		∅		∅	
95) 31755-762 31.3.70	T-Rem			76			20		0	
96) 219-222 6.7.70	Rez		42		30					
<u>2.) M.E. ♂ 12J. 1967 erkrankt Stadium IIA</u>										
97) 26547-554 13.5.69	Rez	7	∅	17						
98) 28231-238 26.9.69	Rez			42		87		74		
99) 30251-288 16.1.70	Rez			9		97		87		
100) 178-181 9.6.70	Rez			44	41	14			∅	
101) 1984-87 30.11.71	V-Rem	∅		∅		∅				

Lokalisa- tion	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letz- te 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			

frühere Therapie: Endoxan, Ultralan, Betatron, Natulan

Ø	10000	11	12,2			Natulan
Axilla, Leisten- beuge	7000	14	14,0	50/79		Natulan
Hals	5900	20				Natulan
Ø	7400	12	15,5			Röntgen (2600R), Na- tulan
Ø	7200	18	13,7	35/60		Natulan
Hals						Natulan

frühere Therapie: Endoxan, Betatron

Abdo- men, Me- diastinum	8500	27	12,0			Velbe
Abdomen, Mediastinum	4500	39	11,8			Velbe
Thorax, Abdomen	4500	34	13,4	7/9		Velbe
						Velbe
						Ø

Kulturnr. Remission		Kulturtage (%Blasten)								
Datum	Rezidiv	1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
<u>- 3.) U.G. ♀ 43J. 1967 erkrankt Stadium IIA -</u>										
102)25272-279 14.1.69	Rez				Ø		Ø		Ø	
103)25412-419 23.1.69	Rez			Ø		Ø		Ø		
104)26188-194 27.3.69	Rez			Ø		Ø		Ø		
105)28265-272 29.9.69	Rez		15			Ø			Ø	
106)29659-666 9.12.69	Rez				35		49		68	
107)30309-316 19.1.70	Rez				61		79		75	
108)105-108 8.5.70	Rez				Ø		Ø		Ø	
109)1399-1402 16.8.71	V-Rem				59		26		Ø	
<u>- 4.) R.-I. S. ♀ 35J. 1967 erkrankt Stadium IIB -</u>										
110)23529-536 28.8.68	T-Rem					30	44	41		
111)23838-848 20.9.68	Rez		Ø			Ø		Ø		
112)24135-145 14.10.68	V-Rem			5		76		88		

Lokalisation	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			

frühere Therapie: Endoxan, Ultracorten, Betatron, Hydantoin _

Thorax	10000	8	12,0	61/98		Hydantoin
Thorax						Hydantoin
Thorax	22400	10	14,3	116/126		Hydantoin
Thorax	16900	10	9,5	112/117		Mylepsin
Milz, Thorax	13000	15	9,5	140/143		Mylepsin, Velbe
Thorax	20300					Mylepsin, Velbe
Nacken, Thorax	24500	6	11,6	100/124		Mylepsin, Velbe
Ø				4/9		Natulan

frühere Therapie: Endoxan, Sanamycin, Natulan _

Thorax	5300	15	12,8			Ø
Axilla, Hals, Thorax	6100	6	13,7	22/43		Natulan
Ø	5200	10	12,0			Ø

Kulturnr. Datum	Remission Rezidiv	Kulturstage (%Blasten)								
		1.Tag	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
113) 26513-520 12.5.69	Rez	Ø	Ø	Ø						
114) 26903-909 16.6.69	Rez	Ø	Ø							
115) 28978-985 7.11.69	Rez			7		5		4		
116) 29117-124 14.11.69	Rez			Ø			16		Ø	
117) 29290-297 21.11.69	Rez			Ø		Ø		Ø		
118) 30385-392 21.1.70	Rez			41		58		75		
119) 31067-074 20.2.70	Rez			39		65		50		
120) 853-856 30.4.71	Rez			0		0		0		
- 5.) H.W. p 61J. 1968 erkrankt Stadium IIB -										
121) 31195-202 25.2.70	Rez			68		Ø		Ø		
122) 31969-976 7.4.70	V-Rem			72		90			84	
123) 1605-09 22.9.71	Rez			20		Ø		Ø		Ø
124) 1676-80 1.10.71	Rez			Ø		Ø		Ø		Ø

Lokalisation	Blutbild			BSG	γ-Glob Fibrino.	Therapie (letzte 6 Wochen)
	Leuko	Lym	Hb			
Thorax	9500	6	10,6	104/116	0,08ml/ml	Betatron
Thorax	5500	4	10,3			Betatron
Hals, Axilla, Thorax, Leber	13000	4	11,6	54/90	0,05ml/ml	Velbe
Hals, Axilla, Thorax, Leber	4000	12	11,5			Velbe
Hals, Axilla, Thorax, Leber	2700	14	11,4			Velbe
Thorax	3600	31				Velbe
Thorax	3700			50/67		Ø
Hals, Thorax						Natulan
<u>frühere Therapie: Ø -</u>						
Hals	6400	24				Ø
Ø	4900					Ø
Hals	3400	8	8,6	100/60	0,06ml/ml	Endoxan
Hals	2400	4	6,8			Ø

Ich danke Frau Professor Dr. med. I. B o l l
für die Anregung zu dem Thema und die hilfsbereite
Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Frau A. S c h l e i f f und Frau I. S c h l a t-
t e r möchte ich für die Hilfe bei der Herstellung
der Kulturen danken.

Außerdem gilt mein Dank dem Ärztlichen Direktor
des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln, Herrn
Professor Dr. med. K. H o l l d a c k, für die
Arbeitsmöglichkeiten an seiner Klinik.

LEBENS LAUF

Roswitha Kötter, geb. Metzke

- 1947 Am 4. Juli wurde ich als Tochter von
Rolf Metzke und seiner Ehefrau Inge, geb.
Schmidt, in Berlin geboren.
- 1953 - 1966 Besuch der 5. Grundschule und des Neu-
sprachlichen Zweiges des Ernst-Abbe-Gym-
nasiums in Berlin-Neukölln mit Ablegen des
Abiturs im März 1966.
- 1966 - 1972 Studium der Humanmedizin an der Freien
Universität Berlin; hier im Februar 1972
Staatsexamen mit dem Gesamturteil: sehr gut.
- 1972 Mai bis September Ausbildung als Medizi-
nalassistentin an der Medizinischen Klinik
des Klinikums Westend in Berlin.
- 1972/73 November bis Februar als Medizinalassisten-
tin an der Chirurgischen Abteilung des
Auguste-Viktoria-Krankenhauses in Berlin.
- 1973 Seit März als Medizinalassistentin an
der Kinderklinik des Rudolf-Virchow-
Krankenhauses in Berlin.

